

Aus der Abteilung für Voruntersuchung,
Mundkrankheiten und Röntgenologie der
Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie des Fach-
bereiches Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

(Leiter: Prof.Dr.Dr. Dieter HERRMANN)

REIZSCHWELLENMESSUNGEN AN MENSCHLICHEN ZÄHNEN
ZUR OBJEKTIVIERUNG DER WIRKSAMKEIT ANALGETISCHER
SUBSTANZEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES
PHENACETINPROBLEMS

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Jürgen Zürcher
aus Berlin

1973

Aus der Abteilung für Voruntersuchung,
Mundkrankheiten und Röntgenologie der
Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie des Fach-
bereiches Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

(Leiter: Prof.Dr.Dr. Dieter HERRMANN)

REIZSCHWELLENMESSUNGEN AN MENSCHLICHEN ZÄHNEN
ZUR OBJEKTIVIERUNG DER WIRKSAMKEIT ANALGETISCHER
SUBSTANZEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES
PHENACETINPROBLEMS

Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Jürgen Zürcher
aus Berlin

Referent: Prof.Dr.Dr. Dieter H E R R M A N N

Korreferent: Prof. Dr.Dr. Herbert H A R N I S C H

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Zahn-,
Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität
Berlin

Promoviert am: 26.11.73



Diese Arbeit ist in Dankbarkeit meinen
unvergessenen Eltern Hildegard und Dr. Otto
Z ü r c h e r gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	1
II.	Besprechung der Literatur	
1.	Wirkungen des Phenacetins	2
2.	Nebenwirkungen des Phenacetins	4
a.	Allgemeine Symptome	4
b.	Methämoglobin	6
c.	Nephropathien als Folge des Phenacetinmißbrauchs	7
3.	HD 1040 (3,4-Dihydroisochilon-(3))	11
4.	Methoden und Versuchsanordnungen zur Prüfung von Analgetika	14
5.	Die doppelte Blindversuchstechnik	17
III.	Eigene Untersuchungen	
1.	Methode und Versuchsanordnung	20
2.	Vorversuche	24
3.	Hauptversuche und Ergebnisse	25
IV.	Diskussion	30
V.	Zusammenfassung	42
VI.	Einzelteilliste, Schaltbild und Eichkurve des Reizgerätes RE 01. Graphische Darstellungen	43
VII.	Literaturverzeichnis	53

Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Auf der Suche nach neuen, analgetisch wirksamen Substanzen fanden Mitarbeiter der Firma E. Merck AG., Darmstadt, die Versuchssubstanz HD 1040 (3,4 - Dihydroisochilon - (3)).

Nach Tierversuchen ist diese Substanz in zwei neurologischen Universitätsinstituten klinisch untersucht worden.

Zum Vergleich der analgetischen Wirkung wurde neben einem Placebo (Milchzuckerstärkegranulat) das in vielen analgetisch wirksamen Gemischen enthaltene Phenacetin herangezogen.

In den beiden letzten Jahrzehnten ist das Phenacetin verstärkt in den Vordergrund gerückt worden, da in einigen speziellen Industriebereichen und in der Bevölkerung allgemein ein erhöhter Verbrauch dieses Pharmakons festgestellt wurde.

Parallel dazu wurden vermehrt Nierenerkrankungen festgestellt. S p ü h l e r und Z o l l i n g e r beschrieben 1953 das Krankheitsbild der chronischen interstitiellen Nephritis, deren Ursache man u.a. in der jahrelangen übermäßigen Einnahme phenacetin-haltiger Analgetika vermutet.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Arbeit, die Versuchssubstanz HD 1040 im doppelten Blindversuch durch elektrische Reizschwellenmessungen an gesunden menschlichen Zähnen zu prüfen und die auch von einigen anderen Autoren benutzte Versuchsanordnung mit dem "Sensotest" - Gerät einer kritischen Betrachtung zu unterziehen.

II. Besprechung der Literatur

1. Wirkungen des Phenacetins

Das Phenacetin - seit Jahrzehnten in vielen handelsüblichen, analgetisch wirksamen Präparaten enthalten - ist in seiner Entdeckungszeit hauptsächlich wegen seiner antipyretischen Eigenschaften verordnet worden. Dieses Mittel wurde 1887 von H i n s b e r g und K a s t entdeckt. Über ihre ersten Versuche an Hunden berichten sie, daß bei Verabreichung von 0,15 bis 0,2 g pro Kilo Hund sich keinerlei Veränderungen in dem Verhalten der Tiere zeigten. "Wurde jedoch die Dosis erheblich gesteigert - so daß einem mittelgroßen Hund 3-5 g gereicht wurden - so zeigte sich zunächst beschleunigte Respiration, Schlafsucht, schwankender Gang, Erbrechen - Erscheinungen, welche im Verlauf von 2 - 3 Stunden sich zunehmend stärker entwickelten und mit mehr oder weniger ausgesprochener Cyanose der Maulschleimhaut verbunden waren. Bei den genannten oder nach größeren Dosen ist eine cyanotische Verfärbung des Blutes mehrfach beobachtet worden. Dabei kann Methämoglobin im Blute auftreten." Die Autoren heben die antipyretischen Eigenschaften des Phenacetins hervor, das in Gaben von 0,2 - 0,5 g an Kranken, die Temperatur um durchschnittlich 2° herabsetzt und in dieser Dosierung keine schädlichen Nebenwirkungen zeigte.

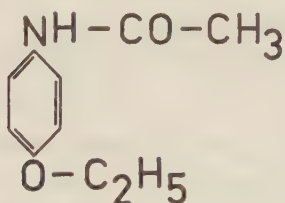
Die antipyretischen Eigenschaften werden von H e u s n e r (1888) hervorgehoben. Die Gabe von 1 g Phenacetin bewirkt beim fiebernden Erwachsenen eine 8 - 10 stündige Fiebersenkung. Die oft eintretende reichliche Schweißabsonderung sollte durch Atropin gehemmt werden. Weiterhin wird die beruhigende

und schmerzstillende Wirkung bei Neuralgien und Erregungszuständen des Nervensystems hervorgehoben. Sogar "bei intermittierender Trigeminusneuralgie fanden wir das Mittel ebenfalls wirksam, obgleich weniger kräftig als das Chinin".

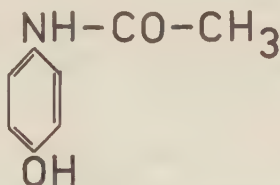
Bei akuten Erkrankungen verwandte C o l l i s c h o n n (1890) das Phenacetin als Antirheumatikum und empfahl als Tagesdosis 4 x 0,75 g Phenacetin. War seit 2 - 3 Tagen Schmerzfreiheit eingetreten, so wurden mehrere kleinere Dosen über einige Tage gegeben, um Rezidive auszuschalten. Insgesamt hatten die Patienten 30 - 60 g des Mittels zu sich genommen.

E i c h h o l t z hält das Phenacetin für das ungefährlichste der Antipyretika in der mittleren Dosierung von 0,3 g, deren Wirkung nach einer halben Stunde einsetzt und 6 - 8 Stunden andauert. In erster Linie wird das "Schmerzzentrum" betroffen, während es gleichzeitig zu einer milden allgemeinen sedativen Wirkung kommt.

Phenacetin wird im menschlichen Organismus u.a. ganz überwiegend deäthyliert und zu N - Acetyl - p - aminophenol (NAPAP) umgewandelt, das in freier und gebundener Form im Urin ausgeschieden wird.



p - Acetylphenetidin



N - Acetyl - p - aminophenol
(NAPAP)

Diese Reaktion erfolgt in den Lebermikrosomen und Benötigt O_2 und Nicotinamid - adenin - dinucleotid - phosphat (NADPH) und H^+ (G l o g n e r und E r m e r t).

2. Nebenwirkungen des Phenacetins

a. Allgemeine Symptome

Phenacetin wirkt antineuralgisch und erzeugt ein Gefühl von Ruhe und Schläfrigkeit. In höherer Dosierung hat es eine euphorische Wirkung, die in Kombination mit Coffein noch stärker in Erscheinung tritt (E i c h h o l t z).

K u s c h i n s k y ist nicht sicher, ob die schädigende Wirkung auf dem Phenacetin oder seinen Abbauprodukten beruht. Im 24-Stundenharn finden sich nur ca. 0,2 % Phenacetin nach der Zufuhr von 1,0 - 2,0 g Phenacetin wieder. Die Hauptmenge erscheint als N - Acetyl - p - aminophenol, dem Deäthylierungsprodukt von Phenacetin. Ein Beweis allerdings, ob die nach übermäßiger Phenacetinaufnahme auftretenden Giftwirkungen wirklich auf N - Acetyl - p - aminophenol zu beziehen sind, ist nicht direkt geführt worden. Auch dieser Verfasser vermutet in den Zusätzen zum Phenacetin den Anreiz zur gewohnheitsmäßigen Aufnahme vom phenacetinhaltigen Präparaten (u.a. Coffein und Phenazonderivate).

D u b a c h (1968) untersuchte bei 13 Patienten mit eingeschränkter glomerulärer Filtration und 3 gesunden Kontrollpersonen den Metabolismus von Phenacetin. Die Resorption von Phenacetin ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz weder eingeschränkt noch verzögert.

Auch die Bindung des freien Metaboliten (NAPAP) in der Leber erfolgt wie bei den gesunden Kontrollpersonen; dagegen übertrifft die Plasmakonzentration des konjugierten und gebundenen Metaboliten ein Mehrfaches diejenigen der Kontrollen und bleibt bei stark eingeschränkter Nierenfunktion tagelang erhöht.

Der Grund für den besonders in der Schweiz auftretenden Mißbrauch des Phenacetins wird in den chronischen Kopfschmerzen der Arbeiter in der Uhrenindustrie gesehen. Die Schuld wird der euphorisierenden Wirkung in der Zusammensetzung mit Codein und Coffein gegeben. Die Schädigungen treten in nachstehender Reihenfolge auf: Cyanose, Anämie, bei weiterem Mißbrauch renale Störungen, es können Harnwegsinfekte auftreten (hauptsächlich durch Colibazillen). So berichtet S c h w e i n g r u b e r von einer Hausfrau, die in 17 Jahren täglich ungefähr 18 Tbl. Saridon (je 250 mg Phenacetin) zu sich nahm; das sind etwa 25 kg reines Phenacetin. Durch Urämie kam die Patientin ad exitum.

Der Verbrauch von Phenacetin lag im Jahr 1945 in der Schweiz und in den USA gleich hoch bei 22 g pro Einwohner. Der Verbrauch hat sich in den USA von 1940 - 48 verdoppelt. Den Ärzten in der Schweiz waren im Jahre 1956 rund 5.500 Patienten mit Phenacetinabusus bekannt; die wirkliche Zahl schätzt man auf über 20.000 (S c h e i d e g g e r).

Lag der Gesamtverbrauch von Phenacetin in der Schweiz 1950 bei 28 Tonnen, so waren es 1955 42 Tonnen und

1956 45 Tonnen. In England wurden 1967 540 Tonnen Phenacetin konsumiert. Das entspricht einem Verbrauch von 8 g/Einwohner (K o u t s a i m a n i s und d e W a r d e n e r).

b. Methämoglobin

Vergleichende Untersuchungen über die Toxizität von Phenacetin und N - Acetyl - p - aminophenol machte V e s t an Säuglingen im Alter von acht Tagen bis zu vier Monaten. Phenacetin führte in geringen Dosen zu einer deutlichen Methämoglobinbildung; besonders die unter einem Monat alten Neugeborenen waren sehr empfindlich. NAPAP führte selbst in mehrfach höheren Dosen nur zu einem geringen Anstieg von Methämoglobin.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei Versuchen an Katzen und Kaninchen bei höherer Dosierung mit Phenacetin (1,2 - 1,5 g/kg) erzielt (E n g e l h a r d t , Z u c k m a y e r und L e n d l e). Es fand eine allmählich einsetzende Blutdrucksenkung statt, wofür die starke Methämoglobinbildung (40 - 60 %) verantwortlich gemacht wird.

Die Einnahme von Phenacetin kombiniert mit Aspirin (Acetylsalicylsäure), Coffein und Codein verglichen mit der Einnahme von Phenacetin allein bewirkt keine Verstärkung der Resorption oder des Stoffwechsels zu NAPAP. Die bedeutendste Wirkung der Einnahme von Phenacetin im Kombinationspräparat ist sein Stoffwechsel zu 2 - Hydroxy - phenetidin. Blutuntersuchungen in vitro ergaben, daß 2 - Hydroxy - phenetidin zur Methämoglobinbildung führt (T h o m a s et al.).

c. Nephropathien als Folge des Phenacetinmißbrauchs

Daß im Laufe der Jahrzehnte der Phenacetinmißbrauch zu einem Problem geworden ist, beweist das Freiburger Symposium zu dem Thema "Phenacetinabusus und Nierenschädigung" (1958), von dem S a r r e , M o e n c h und K l u t h e berichten. Auf diesem Symposium weist U e h l i n g e r darauf hin, daß Phenacetin eine Nierenschädigung verursachen kann, wenn es in außergewöhnlich großen Mengen über Jahre eingenommen wird. "Eine interstitielle Nephritis entwickelt sich aber nur dann, wenn Cofaktoren unterstützend eingreifen. Der wichtigste Cofaktor ist die Coliinfektion des Nierenbeckens".

Von S a r r e (1958) stammen die Mitteilungen, daß Phenacetinabusus in Westdeutschland noch relativ selten vorkommt; eine für die Phenacetinschädigung typische Form der Niereninsuffizienz gibt es nicht. In mehreren südbadischen Uhrenfabriken konnte ein vermehrter Verbrauch dieses Mittels nicht vorgefunden werden.

Ratten und Kaninchen entwickelten eine Papillennekrose der Nieren nach längerer Fütterung mit Acetylsalicylsäure und nicht nach der Gabe von Phenacetin (K o u t s a i m a n i s und d e W a r d e n e r). Die alleinige Gabe von Phenacetin verursachte Schäden des Nierenmarkes, die in entwässerten Tieren noch verstärkt waren.

B l u e m l e und G o l d b e r g gaben Hunden einzelne Dosen Phenacetin und Aspirin. Zwei Stunden später entfernten sie die Nieren und untersuchten die Konzentration von NAPAP und von Salicylaten in

verschiedenen Teilen der Niere. In dehydrierten Tieren war NAPAP 10mal höher in den Papillen als in der Rinde konzentriert. In nicht entwässerten Tieren war die Konzentration von NAPAP im Mark, in der Rinde und im Plasma gleich. Aspirin dagegen war im Mark weder in hydrierten noch dehydrierten Tieren konzentriert.

In einem weiteren Tierversuch wurden 110 Ratten über 20 Wochen mit analgetischen Mischungen gefüttert. Nierenpapillennekrosen wurden in der gleichen Verteilung bei den Tieren gefunden, die mit Aspirin allein bzw. mit einem Gemisch aus Aspirin-Phenacetin-Coffein (APC-Pulver) gefüttert worden waren. Phenacetin allein löste die Nekrose auch nach 9 Monaten nicht aus (N a n r a und K i n c a i d - S m i t h).

Verschieden sind die Ursachen, die zum Schmerzmittelmißbrauch führen: 1. Kopfschmerzen unbekannter Ursache, 2. Migräne, 3. nachgewiesene Nierenerkrankungen (S a r r e und R o g a l, 1964).

Chronische Herderkrankungen wie Tonsillitiden, Appendizitiden und Cholezystitiden führen mitunter zu chronischen Kopfschmerzen und sind oft Anlaß für den dauernden Medikamentenabusus (M o e l l e r und H e i d l a n d).

Kopfschmerzen, gelenkrheumatische Beschwerden, lanzierende Schmerzen bei Lues und Ischialgien waren bei dem von P e n s e et al. untersuchten Krankengut mit Phenacetinabusus die auslösenden Faktoren.

In den von S p ü h l e r (1953) untersuchten 43 Fällen waren bei 13 Patienten mit schwerem Abusus

Kopfschmerzen oder Migräne registriert.

Der durchschnittliche Phenacetinverbrauch, der zu Nierenschädigung führt, wird von den Autoren unterschiedlich angegeben.

S a r r e und R o g a l (1964) beobachteten Fälle, in denen in 7 - 10 Jahren zwischen 3,47 und 5,97 kg reines Phenacetin verbraucht worden war, was einer täglichen Einnahme von 1,34 - 2,1 g des Mittels entspricht. Nach Einführung der Rezeptpflicht in Schweden am 1.2.1961 sank der Verbrauch stark ab; waren es 1959 noch 33,4 Mio Tabletten, so sank 1962 der Verbrauch auf 2,25 Mio, gleichzeitig sank bereits die Zahl der tödlich verlaufenen Nierenerkrankungen.

P e n s e et al. berichten von einer Patientin, die innerhalb von 20 Jahren rund 18 kg Phenacetin eingenommen hatte. G l o o r beobachtete Fälle, die 2 - 38 Jahre Abusus getrieben hatten und im Durchschnitt 13 kg Phenacetin eingenommen hatten.

Die chronische interstitielle Nephritis wird als Folge des dauernden Phenacetinmißbrauches angesehen. Der Beginn der Erkrankung ist meistens symptomlos, erst die Niereninsuffizienz und die Anämie bringen den Kranken in ärztliche Behandlung. Clearance-Untersuchungen weisen auf Einschränkungen der Nierendurchblutung hin. Später kommt es zu Elektrolytstörungen des Blutes, der Salzverlust und renale Hypokaliämie sind die Ursachen körperlicher Insuffizienz. Der Urin ist meistens steril (S p ü h l e r und Z o l l i n g e r). Im letzten Stadium der Erkrankung kommt es zur Papillennekrose (S ö k e l a n d).

Die chronische Nierenentzündung bei Phenacetinabusus spielt sich im Zwischengewebe ab, das ist differentialdiagnostisch der deutlichste Unterschied zur chronischen Glomerulonephritis. Die Abgrenzung zur chronischen hämatogenen Pyelonephritis ist schwieriger, da hier auch das Interstitium befallen wird. Aus dem Nierengewebe lassen sich oft keine Bakterien züchten, so daß die toxische Genese der chronischen interstitiellen Nephritis diskutiert werden sollte (G l o o r).

Zu dem gleichen Schluß kommen L i n d e n e g et al.; die 42 urologische Patienten beobachteten; von denen hatten 18 Urämie und 12 Papillennekrosen. Der stärkste Abusus wurde bei den Patienten gefunden, die eine Urämie und Papillennekrose hatten. Der Beweis für das Entstehen der Papillennekrosen durch Phenacetin fehlt allerdings noch.

P e n s e et al. andererseits fanden bei 5 von 11 Abususpacienten eine nachweisbare Colibesiedelung der ableitenden Harnwege.

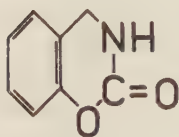
G s e l l et al. erfaßten 150 Patienten, die zwischen 4 und 10 kg Phenacetin eingenommen hatten. Ein Drittel aller Fälle hatte klinisch die Zeichen der chronisch interstitiellen Nephritis.

B e n g t s s o n und Mitarbeiter untersuchten 1968/69 alle Fälle von Nierenbeckenkarzinomen aus zwei verschiedenen chirurgischen Kliniken Schwedens, die teilweise über Jahre Phenacetinabusus getrieben hatten. Bei weiteren 104 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung nach Analgetika-Abusus beobachteten sie 9mal Nieren-

beckenkarzinome und 2 Blasenkarzinome. Diese Ergebnisse veranlaßten B o c k und H o g r e f e zur Überprüfung des Einsende- und Sektionmaterials von 5 Pathologischen Instituten in der Bundesrepublik, bei denen sich 31 Nierenbecken-, 5 Ureter- und 106 Blasenkarzinome befanden. Nur in einem Fall eines Nierenbeckenkarzinomes ergab die Anamnese ein Analgetika-Abusus.

3. HD 1040 (3,4 - Dihydroisochilon - (3))

Die von der Firma E. Merck entwickelte Versuchssubstanz HD 1040⁺ hat sich in Tierversuchen als analgetisch wirksam erwiesen. Aufgrund der pharmakologischen Befunde wird es als mittelstarkes Analgetikum bezeichnet. Es besitzt außerdem antiphlogistische Eigenschaften und ist wenig toxisch.



HD 1040

3,4 - Dihydroisochilon - (3)

⁺Herstellung von der Firma E. Merck AG., Darmstadt zum Patent angemeldet.

HD 1040 wirkte im chemischen Schmerztest und im Wärmetest (hot plate) bei Mäusen analgetisch, im elektrischen Schmerztest wirkte das Präparat nicht analgetisch. Aus der Tabelle 1 gehen die Einzeldosen von HD 1040 im Vergleich mit einigen Analgetika bei Versuchen an Mäusen hervor.

An der Universitäts-Nervenklinik Erlangen ist das Versuchspräparat HD 1040 an Patienten erprobt worden. Über die Ergebnisse berichten zusammenfassend S t o e r g e r und V e i l : "Insgesamt stellt HD 1040 nach unseren Erfahrungen ein gut wirksames Analgetikum bei leichten bis mittelschweren Schmerzzuständen dar, wobei es sich besonders dadurch auszeichnet, daß es eine gute Verträglichkeit besitzt und nur geringe Nebenwirkungen aufweist."

Ähnliche Erfahrungen machte H i r s c h m a n n. In seiner Gesamtbeurteilung heißt es: "HD 1040 ist ein mittelstarkes Analgetikum, das zur Überbrückung episodischer mittel bis mäßig starker Schmerzzustände gut geeignet ist. Seine Überlegenheit besteht, im Vergleich mit anderen Schmerzmitteln, darin, daß es außerordentlich gut verträglich ist, keine Übelkeit, keine Appetitlosigkeit, keine Trockenheit der Schleimhäute, keinen Schwindel und keinen eingenommenen Kopf hervorruft."

Sowohl H i r s c h m a n n als auch S t o e r g e r und V e i l ersetzten HD 1040 durch Placebo und stellten sofortiges Wiederauftreten des ursprünglichen Schmerzzustandes fest (einfacher Blindversuch).

Präparat	Chem. Schmerz- Test: ED 50 per os mg/kg	Wärmeschmerz-Test (hot plate)			Elektroschmerz- Test: ED 50 per os mg/kg
		ED 50 n. per os	ED 50 n. 30 min mg/kg per os	ED 50 n. 60 min. mg/kg per os	
HD 1040 II	25,4 (15,4-39,9)	68,5 (48,0-98,0)	74,0 (53,0-104,0)	ca. 100	ø
Phenacetin	36,0 (18,5-70,2)	165,0 (127,0-214,5)	200,0 (156,0-256,0)	196,0 (154,0-249,0)	ø
Ac. acetylo- salicyl.	40,0 (25,3-63,2)	400	400	400	ø
Dimethylamino- phenazon	52,0 (38,6-70,2)	143,0 (70,2-295,0)	118,0 (76,2-182,0)	198,0 (128,0-306,0)	ø
Metamizol	40,0 (29,6-54,0)	137,0 (98,5-190,0)	127,0 (84,6-190,5)	115,0 (78,0-169,0)	ø
Phenylbuta- zon	59,0 (32,7-100,3)	525,0 (218,0-1260,0)	320,0 (160,0-640,0)	182,0 (113,7-291,0)	ø

Anmerkung: In () Grenzen mit 19/20 Wahrscheinlichkeit

Tabelle 1: Einzeldosen einiger analgetisch wirksamer Substanzen in Versuchen mit Mäusen
(Angaben der Firma E. Merck)

4. Methoden und Versuchsanordnungen zur Prüfung von Analgetika.

Zur Objektivierung der Wirksamkeit analgetischer Substanzen sind im Laufe der Jahrzehnte die verschiedensten Methoden entwickelt und angewendet worden.

V o n F r e y nutzte bereits 1897 den von Stachelborsten erzeugten Druckschmerz zur Algesimetrie aus.

Mit Hilfe der eben angegebenen Stachelborsten entwickelten G. G r u p p , M. G r u p p und v o n H a t t i n g b e r g eine weitere Methode zur Prüfung von Analgetika. An den Innenflächen beider Unterarme werden mit einem quadratischen Stempel (Seitenlänge 0,5 cm) Untersuchungsfelder markiert, auf denen durch Unterteilen 36 Schnittpunkte entstehen. Die von Frey'schen Stachelborsten werden mit verschiedenen Auflagegewichten benutzt: 0,12; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,6; 2,0; 3,0; 4,5; 10; 20; 30 Gramm. An den 36 Schnittpunkten wird gereizt. Mit jeder Stachelborste, angefangen mit der Borste des niedrigsten Gewichts und dann der Reihe nach, werden alle 36 Punkte einmal gereizt und die Zahl der als schmerzhaft empfundenen Reihe aufgeschrieben. Die Zahl der empfundenen Reize wird gegen das Reizgewicht der Stachelborsten in ein Koordinatensystem eingetragen. Die sich daraus ergebende Kurve wird als statistische Schmerzschwelle bezeichnet. Die Bestimmung ist beendet, wenn mit einer Borste alle 36 Reize als schmerzhaft empfunden werden. Das Verhältnis der nicht mehr ansprechenden zu der Gesamtzahl der untersuchten Schmerzpunkte gibt ein Maß für die Wirksamkeit eines Analgetikums.

Die von W o l f f , H a r d y und G o o d e l l entwickelte und auch von E i g e l s r e i t e r benutzte Methode zum Messen des ausgelösten Hautschmerzes besteht darin, daß bei gleichbleibender (überschwelliger) Wärmestrahlung die Zeit bis zum Auftreten des Schmerzes gemessen wurde.

M ü l l e r - L i m m r o t h und S c h w a l m machten sich die Tatsache zunutze, daß eine schmerz-
hafte Hautreizung zu einer Pupillenerweiterung führt, die durch Registrierung von Infrarotlicht oder kinematographisch erfaßt werden kann.

F l e i s c h und D o l i v o erzeugten an Mäusen, Katzen und Hunden durch Druck Schmerzen. Diese Methode hat sich als wenig brauchbar erwiesen. Bei der elektrischen Reizung des Katzenschwanzes werden die beiden Elektroden in Form schwach pressender Klemmen angelegt, durch die für eine Sekunde Gleichstromstöße von einer Frequenz von 100 Hz. geschickt wurden.

Bei Versuchen am Hund legten K o l l und F l e i s c h m a n n zwei Elektroden an einem Hundezahn an. Eine Mischung verschiedener Kittsubstanzen diente als Isolator der Elektroden gegen Feuchtigkeit. Es wurde Wechselstrom mit 15 Hz. Frequenz und einer Spannung von 2 - 25 Volt verwendet.

H e r t l e , S c h a n n e und S t a i b entwickelten für Versuche an Kaninchenzähnen ein eigenes, recht kompliziertes Reizgerät mit Röhren, das aus Netzteil, Spannungsteiler und Verzögerungsrelais besteht.

N o b u h a r a et al. benutzten für Versuche an Ratten Reizelektroden, die aus zwei je 1 mm dicken Schrauben bestehen, die jeweils distal in den mittleren Schneidezähnen zementiert wurden. Es wurde mit viereckigen, wellenförmigen Stromimpulsen von 0,5 msec Dauer bei Frequenz von 40 pro Sekunde gereizt. Die Spannung wurde der nach Eingabe eines Analgetikums geänderten Reizschwelle erhöht und erniedrigt. Die Aufwärtsbewegung des Kopfes war das Zeichen der Schmerzwahrnehmung.

Der menschliche Zahn erweist sich nach G o d t für die Messung der Schmerzschwelle als besonders günstig, weil, unabhängig von der Art des einwirkenden Reizes, bei geeigneter Methodik eine Schmerzempfindung ohne jegliche andere Empfindungsqualitäten ausgelöst werden kann.

Bereits 1926 reizte H e i n r o t h gesunde Zähne unipolar durch Induktionsströme. Die indifferente Elektrode wurde in der Hand gehalten. Außer Morphin und seinen Derivaten erwiesen sich auch die Antipyretika als analgetisch wirksam. Die faradische Reizung zum Nachweis der analgetischen Wirksamkeit bestimmter Antipyretika und Schlafmittel und ihrer Kombinationspräparate wurde an menschlichen Zähnen verwendet. Der Induktionsstrom wurde durch Verschiebung des Rollenabstandes eines Induktoriums verstärkt. Die indifferente Elektrode wurde an der Hand angelegt. Die Reizelektrode an den zu untersuchenden Zahn (F r e u n d).

K r ö n c k e veränderte mit Hilfe eines regelbaren

Widerstandes die Stromstärke eines schwachen Gleichstromes und fand, daß die Reizschwelle mit 10 - 15 mA bei jugendlichen Zähnen niedriger als bei älteren Individuen (bis 30 mA) lag.

M u m f o r d setzte Stromreize von 30 msec Dauer und einer Frequenz von 20/Sekunde bei gesunden menschlichen Zähnen und benutzte eine Kathodenelektrode aus Gummi mit einem Flächenkontakt von $9,5 \text{ mm}^2$.

S c h ü l l e testete die anästhesierende Wirksamkeit einiger Lokalanästhetika an Versuchspersonen im Alter von 21 - 29 Jahren. Mit einem Handkontakt wurden Stromstöße von $1/2 - 1/4 \text{ sec}$ Dauer gegeben, die Spannung wurde mit Hilfe eines Potentiometers allmählich gesteigert. Die geringste Reizempfindung am Zahn sollte gemeldet werden. Als Maß der Wirksamkeit des Anästhetikums wurde die in diesem Moment bestehende Stromstärke gewertet.

1955 entwickelten E n g e l t e r , H a r n i s c h und M a r t i n das "Sensotest"-Gerät, das in der Folgezeit mit kleinen Änderungen von mehreren Autoren benutzt wurde, so u.a. von H a r n i s c h , F e z e r , H e u s e r und M o r i t z , G e f f e r t , U. B l o c k , K. A. B l o c k mit R i e t h e , G a b k a und M a r t i n .

5. Die doppelte Blindversuchstechnik

Bei der Versuchsanordnung für den einfachen Blindversuch weiß die Versuchsperson nicht, welches Pharmakon sie erhalten hat. Die Technik im doppelt blinden

Versuch fordert, daß sowohl die Versuchsperson als auch der Leiter des Versuches nicht wissen, welches Pharmakon gerade zur Anwendung gelangt. Die verschiedenen Pharmaka sollen in Aussehen, Farbe und Geschmack identisch sein.

In einem Bericht über eine Konferenz, die sich mit den Fragen der Arzneimittelprüfung beschäftigt, wird von den Teilnehmern klar herausgestellt, daß nur der doppelte Blindversuch in der Lage ist, Arzneimittelwirkungen zu objektivieren, daß alle anderen Methoden, auch die Methode der sogenannten objektiven Registrierung von Veränderungen auf Röntgenbildern, Blutbildern etc. nicht als ausreichend anerkannt werden kann (L a s a g n a et al.)

Verschiedentlich fordert auch J o r e s den doppelten Blindversuch. "Eine wichtige Voraussetzung zur Objektivierung von Arzneimittelwirkungen ist der Blindversuch, derart, daß außer dem wirksamen Medikament eine zweite indifferente Substanz gegeben wird, die nach Aussehen und Beschaffenheit dem Medikament völlig gleicht, ohne daß der Patient darum weiß." (J o r e s 1955)

B e e c h e r (1955) hält die Benutzung von Placebos für erforderlich, um pharmakologische und suggestive Wirkungen unterscheiden zu können und um eine vorurteilslose Beurteilung von Versuchsergebnissen zu ermöglichen. Bei zwei Versuchsreihen an Krankenhauspatienten im doppelten Blindversuch erwiesen sich Placebos ähnlich wirksam wie Aspirin und N - Acetyl - p - aminophenol. Wegen der Wirkung des Placebos zweifelten B a t t e r m a n und G r o s s m a n , ob

der doppelte Blindversuch wirklich die geeignete Methode ist, um die Wirksamkeit analgetischer Substanzen zu bestimmen.

M a r t i n i (1968) zieht den einfachen Blindversuch vor, da seine Methodik viel einfacher zu handhaben ist. Verschiedene Autoren untersuchten die Wirkung des Khellins auf den Schmerz bei Angina Pectoris. Im Gegensatz zu einfacheren Versuchsanordnungen wichen die Ergebnisse im doppelten Blindversuch deutlich ab, so daß diese Methode noch keine Garantie für eine absolute Zuverlässigkeit und Gleichmäßigkeit der Prüfungsergebnisse darstellt. (M a r t i n i 1957).

III. Eigene Untersuchungen

1. Methode und Versuchsanordnung

Von den zu setzenden Reizen muß gefordert werden, daß sie leicht meßbar, genau dosierbar, beliebig oft und ohne Gewebsschädigung anwendbar und reproduzierbar sein müssen (G e f f e r t , F e z e r , B l o c k und R i e t h e). In Anlehnung an das von E n g e l t e r , H a r n i s c h und M a r t i n angegebene Schaltbild für das "Sensotest"-Gerät wurde ein Reizgerät⁺ gebaut, das diese Forderung erfüllt. Es ist im Handel nicht erhältlich. Die Funktionen des Gerätes sind folgender Beschreibung zu entnehmen. Das Schaltbild, die Einzelteilliste und die Eichkurve zu dem Gerät sind dem Teil VI der Arbeit zu entnehmen.

Gerätebeschreibung:

Die Netzspannung wird über einen Transformator und einen Netzgleichrichter gleichgerichtet und mit dem nachfolgenden Kondensator C_1 geglättet. Über das Potentiometer R_1 kann ein beliebiger Teil dieser Spannung abgegriffen werden, um damit den Kondensator C_2 aufzuladen. Die Größe der an diesem Kondensator anliegenden Spannung bildet den Ausgangspunkt für das Reizsignal und kann in Stellung "Reizung" des Schalters S_3 mit dem eingebauten Instrument gemessen werden. Für das Instrument ist eine Bereichsumschaltung von 10 V auf 30 V eingebaut. Beim Drücken der Taste T wird dem Kondensator C_1 die Drossel Dr

⁺Das Reizgerät baute Herr Dipl.-Ing. H. R e i t e r
Physiol. Inst., FU Berlin

parallel geschaltet, wodurch ein Schwingkreis gebildet wird, in dem sich eine nach einer e - Funktion abklingende Wechselspannung aufbaut. Diese Wechselspannung wird als Reizsignal über den Kondensator C_3 ausgekoppelt und kann an den roten Buchsen abgegriffen und der Reizelektrode zugeführt werden.

In das Gerät wurde ferner eine Einrichtung eingebaut, die mit Hilfe der Eichkurve die Messung des Widerstandes zwischen der roten Buchse und der Massenelektrode erlaubt. Man schaltet dazu bei eingeschaltetem Außenwiderstand den Schalter S_3 in die Stellung "Messung". Während man die Taste T niederdrückt, regelt man das Potentiometer R_{11} so ein, daß der Zeiger des Meßinstrumentes sich auf die Mittellage einstellt. Mit der ablesbaren Potentiometereinstellung läßt sich in der Eichkurve nun sofort der Widerstand zwischen der differentiellen und der indifferenten Elektrode ablesen. Als Reizschwelle wird

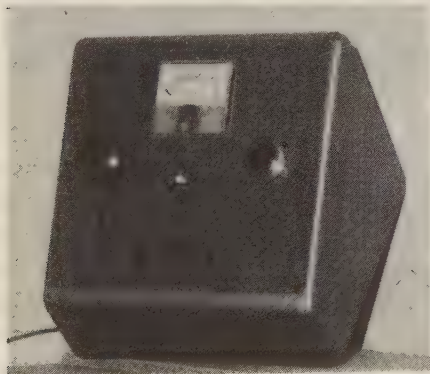


Abb. 1: Versuchsgerät

die gerade noch wahrnehmbare Spannung bezeichnet. Als indifferente Elektrode diente eine Armmanschette mit einer Plattenelektrode, wie sie zur Aufnahme eines Elektrokardiogramms benutzt wird. An Stelle

des mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchteten Mulläppchens wurde ein dicker Filzstreifen in der Größe der Silberplatte verwendet, der die Feuchtigkeit gut und nahezu ohne Abgabe einige Stunden hielt. Für die differente Elektrode wurde eine vorgefertigte, durchsichtige Kunststoffkrone benutzt, die - mit klarem Kunststoff beschickt - über den zur Prüfung herangezogenen Zahn geschoben wurde. Besonders gut geeignet sind lückig stehende Zähne. Kurz vor dem Auspolymerisieren wurde die Krone abgezogen, in der dann nach dem Erhärten an der Inzisalkante eine Kavität präpariert und von außen die Verbindung vom Reizgerät zugeleitet wurde. Diese Zuleitung wurde nun noch mit Amalgam, das Quecksilber im Überschuß enthielt, gefüllt (H e u s e r u n d M o r i t z). Im Anschluß daran wurde die Ausgangsreizschwelle im Verlauf von 30 Minuten mehrmals bestimmt.

Gereizt wurde mit einer nach einer e - Funktion abklingenden sinusförmigen Spannung von 90 Hz. Die Reizstromstärke berechnet sich nach der Ohm'schen Regel wie folgt $i = \frac{U}{R}$; z.B. beträgt die Reizstromstärke 0,15 mA bei einer Reizspannung von 4,5 V. Da die Reizspannung mit der Zeit gegen Null abfällt, läßt sich keine genaue Reizdauer angeben. Nimmt man an, daß zur Wahrnehmung einer Reizschwellenänderung mindestens 0,2 V erforderlich sind, läßt sich daraus und aus einem angenommenen Körperwiderstand von 30 Kiloohm die Reizdauer mit 45 msec berechnen. Deshalb läßt sich auch eine einheitliche Reizdauer nicht für alle Versuchspersonen berechnen, da die jeweiligen Körperwiderstände verschieden sind.

Bei den Untersuchungen wurden nur karies- und füllungsfreie Oberkieferfrontzähne ohne freiliegende Dentinflächen berücksichtigt, die zu den Versuchen trockengelegt wurden.

Wegen der biologischen Streuung der Probanden wurden die Untersuchungen im doppelten Blindversuch durchgeführt. Es standen 19 - 26jährige gesunde, männliche Versuchspersonen zur Verfügung, die nur oberflächlich über den Sinn und Zweck der Untersuchungen

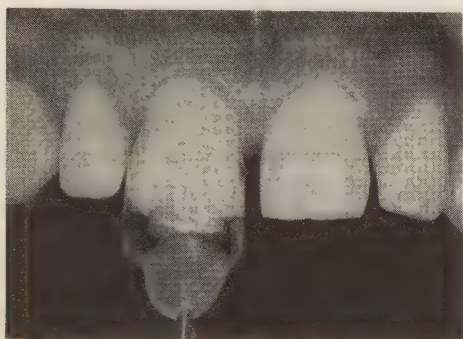


Abb. 2:
individuelle diff.
Elektrode

unterrichtet waren. Die Versuche wurden stets am frühen Vormittag begonnen. Die Probanden waren angewiesen worden, an jedem der drei Tage, an denen die Untersuchungen mit einem der Pharmaka durchgeführt wurden, ein gleichwertiges Frühstück einzunehmen und auf den Genuß von Kaffee, Tee und Nikotin zu verzichten, um unerwünschte Nebenwirkungen auszuschalten. Vor der durch den Untersucher kontrollierten und beobachteten Einnahme des Pharmakons wurde viermal die Höhe der Reizschwelle in fünfminütigen Abständen bestimmt. In den ersten 90 Minuten wurde die Reizschwelle alle fünf Minuten abgelesen und in weiteren 60 Minuten alle 10 Minuten bestimmt. Die

gesamte Versuchsdauer für jede Versuchsperson/Pharmakon betrug somit 170 Minuten.

Für die Untersuchungen standen drei verschiedene Substanzen zur Verfügung:

Phenacetin 300 mg

HD 1040 300 mg

Placebo (Milchzuckerstärkegranulat und 100 mg Hilfsstoffe)

Für die Untersuchungen im doppelten Blindversuch wurden die Versuchssubstanzen in Tablettenform von der Firma E. Merck AG. in einzelnen beschrifteten Pa-piertütchen geliefert. Die Tabletten der drei Phar-maka waren im Aussehen identisch, die Reihenfolge der drei Substanzen bei den verschiedenen Versuchspersonen war willkürlich gewählt. Nach Abschluß der Versuche konnte an Hand des nachgelieferten "Schlüssels" festgestellt werden, wann das einzelne Präparat der entsprechenden Versuchsperson gegeben worden war.

2. Vorversuche

Vor jeder Gabe eines Pharmakons wurden in 15 Minuten vier Leermessungen durchgeführt, um täglich erneut die Ausgangsreizschwelle zu ermitteln. Die letzte Leermessung ergab für die Auswertung der Ergebnisse die Ausgangsreizschwelle. An den 3 einzelnen Tagen, an denen bei dem jeweiligen Probanden Messungen durchgeführt wurden, konnten sich somit auch 3 verschiedene Ausgangsreizschwellen ergeben; nur bei einer Versuchsperson stimmten die Ausgangswerte überein (Vp 7).

Zeit	Versuchsperson 1			Versuchsperson 7			Versuchsperson 12		
	HD	Phen.	Plac.	HD	Phen.	Plac.	HD	Phen.	Plac.
- 15	2.97	2.86	2.86	4.52	4.33	4.52	4.27	4.27	3.90
- 10	2.86	2.86	2.86	4.52	4.52	4.39	4.02	4.08	4.27
- 5	2.86	2.86	2.86	4.39	4.39	4.39	4.27	4.27	4.02
0	2.86	2.86	2.75	4.39	4.39	4.39	4.27	4.27	4.08

Tabelle 2: Ergebnisse der Leermessungen in Volt bei 3 Versuchspersonen 15, 10, 5 Minuten und kurz vor Gabe der zu untersuchenden Substanz.

3. Hauptversuche und Ergebnisse

Die Meßwerte der Reizschwellenuntersuchungen unter dem Einfluß analgetischer Substanzen und dem Placebo sind in Teil VI der Arbeit (Abb. I - XII) graphisch dargestellt. Auf der Abszisse ist die Zeit nach Einnahme des Medikamentes eingetragen, auf der Ordinate ist die Reizspannung zur Auslösung eines Schmerzreizes - bezogen auf den Null-Wert der Ausgangsreizschwelle - verzeichnet. Aus der Abbildung XIII gehen graphisch die arithmetischen Mittel der Kurvenverläufe aller Versuchspersonen hervor.

Versuchsperson	niedrigster - höchster gemessener Wert in Volt	größte bei den Vps vork. Differenz in Volt
1	2,69 - 3,52	0,83
2	4,51 - 7,20	2,69
3	3,02 - 4,83	1,81
4	3,18 - 4,07	0,89
5	3,90 - 5,37	1,47
6	5,49 - 6,46	0,97
7	4,27 - 5,12	0,85
8	3,78 - 5,12	1,34
9	3,54 - 5,25	1,71
10	3,91 - 5,62	1,71
11	3,78 - 5,00	1,22
12	3,90 - 5,12	1,22
Mittel	3,83 - 5,22	1,39

Tabelle 3: Erläuterung siehe Text

Aus der Tabelle 3 gehen die niedrigsten und höchsten bei allen Versuchen gemessenen Werte und die größte bei der jeweiligen Versuchsperson vorkommende Differenz in Volt hervor.

Vp	Minuten	Placebo	Minuten	Phenacetin	Minuten	HD 1040
1	65	24,4 %	85	11,5 %	130	21,8 %
2	55	38,9 %	120	17,6 %	70	35,1 %
3	35	44,6 %	150	25,1 %	65	22,2 %
4	55	24,8 %	25	13,7 %	45	11,3 %
5	30	25,8 %	50	20,7 %	30	14,2 %
6	45	8,6 %	35	5,2 %	35	2,2 %
7	60	11,8 %	55	10,7 %	70	14,8 %
8	65	31,6 %	45	4,4 %	65	30,3 %
9	55	28,4 %	45	4,9 %	65	25,9 %
10	60	21,8 %	15	4,6 %	55	27,2 %
11	50	20,8 %	80	28,2 %	85	20,6 %
12	45	25,8 %	75	15,6 %	60	15,9 %
Mittel	52	25,6 %	65	13,5 %	65	20,1 %

Tabelle 4: Zeitpunkte der maximal erhöhten Reizschwelle und deren Erhöhung in Prozent gegenüber der Ausgangsreizschwelle.

Da die Kurven annähernd normal verteilt sind, läßt sich durch mathematische Auswertung der Kurven ein Intervall für den Erwartungswert der Reizschwellenänderungen nach Einnahme der jeweiligen Versuchssubstanz - verdeutlicht durch die Voltzahl - mit Hilfe der t-Verteilung bestimmen. Die bei dieser Untersuchung geforderte Genauigkeit dafür, daß der Erwartungswert μ in das bestimmte Intervall fällt, soll 95 % betragen. Das Intervall I berechnet sich wie folgt

$$I: \bar{x} - t_{n-1;p} \cdot \frac{s}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{x} + t_{n-1;p} \cdot \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Dabei ist S die Varianz

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^n (\bar{x}_i - \bar{x})^2 = \frac{1}{n-1} \cdot \left(\sum_{i=1}^n \bar{x}_i^2 - n \cdot \bar{x}^2 \right)$$

n ist die Anzahl der Versuchspersonen, $\bar{x}_i$ die über die Zeit ermittelten Werte für die Reizschwellenänderungen für die Versuchsperson Vp_i ($i = 1, 2 \dots 12$). Für eine Versuchsperson Vp_j ergibt sich $\bar{x}_j$ als arithmetisches Mittel über die im Zeitraum 0 - 120 Minuten abgelesenen Meßwerte x_{ti} .

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{j=1}^n \bar{x}_j$$

ist das arithmetische Mittel über die Mittelwerte $\bar{x}_i$ für die einzelne Versuchsperson Vp_i ($i = 1, 2 \dots 12$). $t_{n-1;p}$ sind für die t-Verteilung charakteristische Parameterwerte, die von der Anzahl n und von der geforderten Genauigkeit p abhängen. Diese Werte werden Tabellen entnommen. Wird z.B. wie im vorliegenden Fall eine Genauigkeit von 95 % dafür gefordert, daß der Erwartungswert μ in das Intervall I fällt (was durch

die Größe $\alpha = 0,05$ angezeigt wird), so berechnet sich der Index p des obigen Parameterwertes zu $p = 1 - \frac{\alpha}{2}$. In diesem Fall findet man $t_{11;0,975} = 2,2$.

Alle Größen, die sich auf das Mittel HD 1040 beziehen, werden mit dem hochgestellten Index (1) kenntlich gemacht.

$$s^{(1)2} = \frac{1}{n-1} \left(\sum_{v=1}^{12} \bar{x}_v^{(1)2} - n \cdot x^{(1)2} \right) \quad \bar{x}^{(1)} = 4,54$$

$$s^{(1)2} = \frac{1}{12-1} (256,028 - 12 \cdot 20,6116)$$

$$s^{(1)2} = 0,7899 \quad s^{(1)} = 0,888$$

$$\bar{x}^{(1)} - t_{n-1;p} \cdot \frac{s^{(1)}}{\sqrt{n}} \leq \mu^{(1)} \leq \bar{x}^{(1)} + t_{n-1;p} \cdot \frac{s^{(1)}}{\sqrt{n}}$$

$$4,54 - 2,20 \cdot \frac{0,888}{\sqrt{12}} \leq \mu^{(1)} \leq 4,54 + 2,20 \cdot \frac{0,888}{\sqrt{12}}$$

$$3,96 \leq \mu^{(1)} \leq 5,12$$

Alle Größen, die sich auf das Mittel Phenacetin beziehen, werden mit dem hochgestellten Index (2) kenntlich gemacht.

$$s^{(2)2} = \frac{1}{11} (244,865 - 12 \cdot 19,7136)$$

$$s^{(2)2} = 0,7547 \quad s^{(2)} = 0,868 \quad \bar{x}^{(2)} = 4,44$$

$$4,44 - 2,20 \cdot \frac{0,868}{\sqrt{12}} \leq \mu^{(2)} \leq 4,44 + 2,20 \cdot \frac{0,868}{\sqrt{12}}$$

$$3,89 \leq \mu^{(2)} \leq 4,99$$

Alle Größen, die sich auf das Mittel Placebo beziehen, werden mit dem hochgestellten Index (3) kenntlich gemacht.

$$S^{(3)2} = \frac{1}{11} (260,416 - 12 \cdot 21,1600)$$

$$S^{(3)2} = 0,5905 \quad S^{(3)} = 0,768 \quad \bar{X}^{(3)} = 4,60$$

$$4,60 - 2,20 \cdot \frac{0,768}{\sqrt{12}} \leq \mu^{(3)} \leq 4,60 + 2,20 \cdot \frac{0,768}{\sqrt{12}}$$

$$4,11 \leq \mu^{(3)} \leq 5,09$$

Die Intervalle für die Erwartungswerte für die 3 untersuchten Substanzen sind annähernd gleich. Für die Aussagen gilt eine Genauigkeit von 95 %. Wählt man also eine beliebige Testperson und mißt nach Gabe eines der Mittel zu einem beliebigen Zeitpunkt die Reizschwelle, so ist zu erwarten, daß die Meßwerte - gleich welches Mittel man gegeben hat - in etwa dem gleichen Intervall liegen; durch statistische Auswertung läßt sich eine überragende Wirkung eines Mittels gegenüber den anderen beiden Mitteln nicht ablesen.

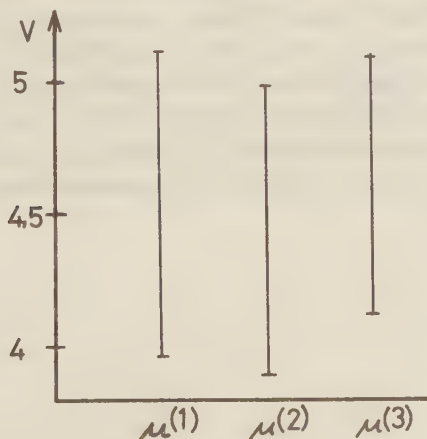


Abb. 3:
Graphische
Darstellung
der Intervalle

IV. Diskussion

Die vorgelegten Ergebnisse lassen keine gesicherte Aussage über den analgetischen Wert von Phenacetin und HD 1040 in den verwendeten Dosen gegenüber Placebos am Menschen zu. Bei kritischer Betrachtung sind vor allem vier Punkte zu beachten:

- 1.) Methodisch-technische Fehler (Apparatur),
- 2.) Schmerzreiz an Zähnen und Fehlergrenzen,
- 3.) psychische Faktoren des Schmerzerlebnisses,
- 4.) Dosierungsfragen.

Ad 1.

Im Laufe der Zeit ist klar herausgestellt worden, daß nur elektrisch gesetzte Reize leicht meßbar, genau dosierbar, reproduzierbar und beliebig oft und ohne Gewebsschädigung anwendbar sind. Bei Durchsicht der Literatur nach Methoden, mit denen in der letzten Zeit Analgetika geprüft wurden, fällt die fast ausschließliche Benutzung des "Sensotest"-Gerätes nach Engelter, Harnisch und Martin auf (Heuser und Moritz, Fezer, Harnisch, U. Block und Riethe, K.A. Block und Riethe, Martin, Geffert, Gabka u.a.). Verschiedene Autoren haben in ihren Arbeiten dargelegt, daß zur Ermittlung von Reizschwellen an den Pulpen menschlicher Zähne sinusförmiger, gedämpfter Wechselstrom am geeignetsten ist; denn Gleichstromreize müssen in einer derartigen Stärke gegeben werden, wie sie nur bei den erheblicheren Schwellenveränderungen durch Lokalanästhetika gebraucht werden (Schüle). Ein gleichmäßig fließender sinus-

förmiger Wechselstrom bedingt eine Erwärmung um $0,2^{\circ}\text{C}$ pro Sekunde, wenn ein Strom von 10 mA durch einen Zahnwiderstand von 10 kOhm fließt: "Daher können also nur Stromimpulse verwendet werden, deren Dauer allerdings größer als die Chronaxie des Zahnnerven sein muß, d.h. größer als 0,3 - 0,6 msec. Selbst bei einem Anfangswert von 300 Volt entsteht am Zahn bei dieser Kurvenform im Durchschnitt eine Erwärmung um $10^{-6}\text{ }^{\circ}\text{C}$ pro Impuls, so daß eine thermische Schädigung der Zahnpulpa, auch bei sehr häufigen Reizungen, nicht zu befürchten ist." (E n g e l t e r , H a r n i s c h und M a r t i n).

Fehlerquellen während der verschiedenen Versuchstage einerseits und während der Versuchsstunden eines Tages andererseits können nur bei der Stromzuleitung auftreten. Durch das Messen des Übergangswiderstandes behält man Abweichungen unter Kontrolle, doch wäre im Sinne der Konstanz der Ergebnisse eine feste individuelle differente Elektrode anzustreben. Zu erfüllen ist diese Forderung durch das temporäre Befestigen der Zuleitung für die Zeit aller Versuchstage z.B. in Amalgamfüllungen an labialen oder bukkalen Zahnflächen, die an diesen Stellen sowieso Defekte aufweisen müßten. Aber auch hier muß darauf geachtet werden, daß Ableitungen durch Feuchtigkeit und die Parodontien nicht vorkommen können. Hiermit wäre die Forderung von B i r k e n - h a u e r nach immer gleicher Stromdichte durch unveränderliche Oberfläche der differenten Elektrode erfüllt. Aus der Tabelle 3 gehen die nicht allzu-großen Differenzen zwischen den höchsten und

niedrigsten gemessenen Werten bei jeder Versuchsperson während der drei Untersuchungstage hervor; sie betragen 2,69 Volt gegenüber 0,83 Volt.

Es ist in dieser Arbeit versucht worden, als Maß für die Wirkungsbreite des jeweilig gegebenen Mittels die Fläche heranzuziehen, die die Kurve über der Abszisse bedeckt. "Negative Flächen" - das sind die Flächen unter der Abszisse bis zum Kurvenverlauf im negativen Anteil des Koordinatensystems - wurden von den positiven Flächen subtrahiert. Für den Einzelversuch eignet sich diese Auswertungsart durch das Auftreten der "negativen Flächen" nicht. Von Interesse sind nur die Werte der Abbildung, die in der graphischen Darstellung die arithmetischen Mittel aller Versuche wiedergibt. So beträgt die Fläche zwischen Abszisse und Kurvenverlauf für Placebo 11730, für Phenacetin 5615 und für HD 1040 6805 Flächeneinheiten. Auch hier ergibt sich eine scheinbar größere Wirkung des Placebos gegenüber dem Phenacetin und dem HD 1040.

Ad 2.

Den größten Unsicherheitsfaktor bei den Untersuchungen stellte die Empfindlichkeit der Versuchspersonen selbst dar. In den eigenen Versuchen wurden vor Gabe des Medikaments vier Leermessungen durchgeführt, deren arithmetisches Mittel die Ausgangsreizschwelle für den jeweiligen Tag ergab. B i r k e n h a u e r ließ vor den eigentlichen Untersuchungen einige Minuten Reizströme auf die Pulpa einwirken, welcher Stärke erwies sich als bedeutungslos; nach dieser Vordurchflutung stabilisierten sich die Meßwerte und wurden erst nach mindestens 10 Minuten optimal reproduzierbar.

Gerade diese besonderen elektrischen Eigenschaften der Nervenfasern wurden zur Entwicklung eines Gerätes zur Elektro - Analgesie der Zähne ausgenutzt. Der Zahnnerve besitzt außen eine positive Aufladung. Wird die Nervenfasern durch irgendeinen mechanischen (z.B. Bohrschmerz), thermischen, chemischen oder elektrischen Reiz getroffen, dann lockert sich an dieser Stelle die Struktur der Nervenmembran auf, es treten auch negativ geladene Ionen an die Oberfläche und entladen an dieser Stelle die vorher positive Aufladung. Diese Potentialdifferenz gleicht sich aus, dieser Vorgang wiederholt sich dauernd entlang der Nervenfasern. Die Depolarisation der Tomes'schen Fasern des Dentins wird durch die dauernde Zuführung eines Anodenstromes vermieden werden (Anodenstrom über Bohrmaschinengestänge, Kathodenstromzuleitung über den Mundspiegel). I s k r a u t fand mit dieser Methode in 80 % der Fälle einen ausreichenden Analgesie-Effekt.

J o r e s und F r e e s konnten bereits 1937 nachweisen, daß die Schmerzempfindung erheblichen Tageschwankungen unterworfen ist. Die größte Schmerzempfindlichkeit in den frühen Morgenstunden nimmt im Laufe des Tages ab, um gegen 18 Uhr ihren Tiefpunkt zu erreichen.

G o d t und T h i e l e untersuchten ebenfalls die Abhängigkeit der Zahnschmerzempfindung vom individuellen Tagesablauf ohne Gabe eines Analgetikums. Sie fanden eine Zunahme der Schmerzempfindlichkeit in den Vormittagsstunden und die größte Senkung der

Reizschwelle in den späten Nachmittagsstunden bei berufstätigen Personen. Die dabei verwendeten Stromimpulse lagen dabei zwischen 6 und 9 Volt. Die Reizschwellenmessungen bei der gleichen Versuchsperson im Urlaub ergaben nur unwesentliche Schwankungen zwischen 7,5 und 9 V. Hieraus ergibt sich die Abhängigkeit der Schmerzempfindlichkeit der Zähne von der augenblicklichen Konstitution der einzelnen Versuchsperson.

Ähnlich drückt sich auch P f l a n z aus. Bei manchen Fragestellungen sei ein therapeutischer Effekt von spontanen Tagesschwankungen oder von Spontanremission nur schwer abgrenzbar.

H e u s e r und M o r i t z , die ebenfalls das "Sensotest"-Gerät benutzen, fanden die Ausgangslage der Reizschwelle bei den einzelnen Versuchspersonen an mehreren Tagen unterschiedlich. Diese Änderungen seien durch Polarisierung, Nervenblock, durch zu starke Reize und durch Schwankungen der physiologischen Ausgangslage denkbar.

In verschiedenen Arbeiten hat M a r t i n (u.a. 1955, 1964, 1966) auf die Methode von E n g e l - t e r , H a r n i s c h und M a r t i n hingewiesen und mit ihr Aussagen über die Wirksamkeit von Analgetika und Lokalanästhetika gemacht. 1955 wurde gezeigt, daß Hostacain und Xylocain dem Novocain im bezug auf Anästhesieeintritt und -tiefe überlegen sind. 1964 erweist sich Arantil (0,075 g Dimethylamino-phenyldimethylpyrazolon, 0,05 g Diäthylallylacetamid, 0,125 g phenyl-dimethyl-

pyrazolon-methylamino-methansulfonsaures Natrium) mit derselben Versuchsanordnung im doppelten Blindversuch einer Mischung aus 0,25 g Acid. acetylsalicylicum, 0,2 g Phenacetin und 0,05 g Coffeinum purum und einem Placebo gegenüber als wirkungsvoller. Und schließlich wies M a r t i n 1966 nach, daß das handelsübliche Hostacain "forte" im Vergleich mit Lidocain mit 2 % Epinephrin und Propitocain mit 3 % Epinephrin am schnellsten anästhesierend wirkte und die stärkste Anästhesietiefe besaß.

M a r t i n empfiehlt am Ende seiner Arbeit von 1964 ausdrücklich, das "Sensotest"-Gerät wegen der nicht allzu großen Differenzen nach Analgetikagabe nur zum Prüfen anästhesierender Lösungen zu verwenden.

In zwei ausführlichen Arbeiten (1959) äußert sich F. S c h ö n über den Wert und Unwert analgetischer Mittel zur Medikation vor schmerzhaften, zahnärztlichen Behandlungsmaßnahmen. Er unterscheidet zwischen "pathologischem" und "experimentellem" Schmerz. Dem erstgenannten Begriff sind z.B. durch Entzündungsprozesse, operative Eingriffe und Traumen hervorgerufene Schmerzen unterzuordnen. Dagegen gehören die meisten zahnärztlichen Eingriffe wie Bohren, Schleifen und Extraktionen entzündungsfreier Zähne zum "experimentellen" Schmerz, bei dem es sich um einen physischen Reiz handelt, bei dem allerdings eine Schmerzbereitschaft den Intensitätsgrad verstärken kann. "Es ist interessant, daß Analgetika, die beim "pathologischen" Schmerz eine gute Wirkung haben, beim "experimentellen" Schmerz versagen." Deswegen, so folgert F. S c h ö n , sei

es auch so schwierig, schwache Analgetika experimentell zu prüfen. Es sei daher auch sinnlos, vor zahnärztlichen Behandlungen Analgetika zu geben, da die meisten Behandlungsabläufe "experimentellen" Schmerz auslösen. Das Ziel der Prämedikation vor schmerzhaften Eingriffen besteht in der Dämpfung des Bewußtseins, der Beeinflussung von Angst- und Spannungszuständen und Verhütung von Kreislaufkomplikationen, Übelkeit und Erbrechen. Die Methode der Wahl zur schmerzlosen Kavitätenpräparation bzw. schmerzfreien zahnärztlichen Behandlung bleibt die Ausschaltung der betroffenen Nerven durch Lokal- bzw. Leitungsanästhesie, da man niemals durch eine noch so hohe Dosierung eines analgetischen Mittels einen Eingriff von besonders hoher Schmerzintensität völlig schmerzlos gestalten kann.

Schmerzhafte zahnärztliche Behandlungen sollten daher am ausgeruhten Patienten in den Vormittagsstunden erfolgen, in denen die physiologische Schmerzreizschwelle gegenüber den Nachmittagsstunden deutlich höher ist.

Ad 3.

Von verschiedenen Autoren ist herausgestellt worden, daß Ergebnisse von Tierversuchen nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können. Mündliche Aussagen über den Schmerz und seine Linderung können auch nur von dem Individuum Mensch gemacht werden (B e e c h e r 1957). Ein großer Teil des Schmerzerlebnisses und der Reaktion darauf ist im Psychischen gelegen und durch die Psyche beeinflussbar. Daher ist auch die Beurteilung der Schmerzintensität durch den Menschen sehr schwierig.

B e e c h e r (1952) stellt in einer Zusammenfassung einer seiner Arbeiten folgende Fakten heraus: Die subjektiven Reizbeantwortungen sind das Ergebnis der Wirkung des Originalreizmittels und der psychischen Änderungen durch das Reizmittel; zu den Versuchen sollten nur Männer herangezogen werden; es sollte nur die Blindversuchstechnik angewendet werden; die während der Versuche vergehende Zeit sollte sowohl den Versuchspersonen als auch dem Untersucher unbekannt bleiben; die Untersuchungen haben nur Gültigkeit bei Benutzung von Placebos. F. S c h ö n verlangt diese Bedingungen, um den Enthusiasmus für oder gegen ein neues Präparat auszuschalten.

Während F e z e r in einfachen Versuchen zu verwertbaren Ergebnissen kam, zeigte sich bei gleicher Versuchsmethodik bei Verabreichung eines Placebos im doppelten Blindversuch, daß seine sämtlichen Probanden mit einer Erhöhung der Reizschwellen reagierten. Melabon (Propyphenazon 0,2 g, Coffeinzitrat 0,02 g, o-Aethoxybenzamid 0,23 g, Mandelsäurebenzylester 0,05 g), das sich bei den einfachen Versuchen als zweitstärkstes Analgetikum gezeigt hatte, rief in keinem Fall signifikante, verwertbare Reizschwellenänderungen hervor. Diese Ergebnisse bestätigt G e f f e r t und resümiert, daß es geradezu falsch sei, in den gefundenen Schmerzschwellenänderungen einen wirklichen Maßstab für den analgetischen Effekt der geprüften Substanz zu sehen.

Betrachtet man die Wirkungen schwacher Analgetika und sieht die Ergebnisse von B e e c h e r , F e z e r ,

G e f f e r t und der vorliegenden Arbeit, so stellt sich die Frage, ob schwache Analgetika eine pharmakodynamische Wirkung besitzen. In der hier angewendeten Auswertungsmethode müßten die Meßwerte für das nachgewiesenermaßen analgetisch wirksame Phenacetin über den Placebowerten liegen, d.h., die gemessenen Voltzahlen müßten beim Phenacetin höher liegen.

Im strengen Sinne des Wortes kann es keine Leer-tabletten geben, da jede ärztliche Verordnung, auch von Substanzen ohne chemisch und pharmakologisch getestete Wirksamkeit, einen psychischen Effekt ausübt (H a a s , F i n k und H ä r t e f e l d e r). Nach 15 Untersuchungen an 1080 Patienten hat B e e c h e r bei $35,2 \pm 2\%$ eine Wirksamkeit von Placebo gefunden; etwas mehr als $1/3$ aller amerikanischen Patienten würden demnach auf Placebo ansprechen (1955).

Die Anmerkungen über die Wirksamkeit von Placebo lassen sich beliebig zitieren. "Selbst schwerste Phantom-schmerzen lassen sich nach der Amputation der unteren Extremitäten relativ leicht durch Placebo beheben" (L e s l i e). Bei Patienten mit anhaltenden post-operativen Wundschmerzen und unter Einbeziehung des gesamten Krankenmaterials und aller Zahlenwerte war es nicht möglich, zwischen der Wirkung von Aspirin und derjenigen von Morphin und Codein zu unterscheiden (B e e c h e r , K e a t s , M o s t e l l e r und L a s a g n a , 1953)." Daß die Scheinmedizin eine mächtige, wirksame Substanz sein kann, zeigen nicht zuletzt die Beobachtungen von W o l f und

P i n s k y , die nach einer solchen Scheinmedizin sogar Überempfindlichkeitsreaktionen beobachten konnten."

Der gerechten Bewertung der Versuche kommen P f l a n z und B e e c h e r (1952) vielleicht am nächsten. P f l a n z beschließt seine Arbeit über "Technik und Grenzen des doppeltblinden Versuchs" mit den Sätzen: "Ein Medikament, das sich im doppelt-blinden Versuch bewährt, kann als hochwirksam bezeichnet werden. Ein negatives Ergebnis eines doppelt-blinden Versuchs spricht nicht in jedem Falle gegen die Wirksamkeit des getesteten Medikamentes."

B e e c h e r folgert, daß die Registrierung analgetischer Wirkungen nicht vom Subjektiven zu trennen ist. "Die ohne Anwendung des Blindversuches beobachteten Schmerzschwellenänderungen dürfen nur mit Vorbehalt als Maßstab analgetischer Wirkungen gewertet werden und erlauben keinerlei direkte Schlußfolgerungen. Es wird jedoch wohl dann eine analgetische Wirkung angenommen werden können, wenn die Meßwerte der analgetischen Substanz deutlich über der Placebokurve liegen."

Aufgrund ihrer Erfahrungen glauben B a t t e r m a n und G r o s s m a n , daß der doppelte Blindversuch bei schwach wirksamen Analgetika vielleicht zu einer Verwischung der Erfolgshäufigkeit führen kann, und daß der einfache Blindversuch unter diesen Umständen den Vorzug verdient.

F i n d l y geht in der Bewertung des Placebos so

weit, daß er im Placebo die wichtigste therapeutische Waffe eines jeden modernen Arztes sieht. Wenn diese Aussage ohne Zweifel übertrieben ist, so können Placebos doch in den Fällen nützlich sein, in denen Patienten mit starken Abhängigkeitsgefühlen von ihrem Arzt einfach eine Medikation erwarten und kein spezieller pharmakologischer Effekt erwünscht ist (L e s l i e).

Ad 4.

Aus den Berichten von H i r s c h m a n n , S t o e r g e r und V e i l über die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen (z.T. einfache Blindversuche) geht hervor, daß dem HD 1040 eine analgetische Wirkung zugeschrieben werden kann; doch mußte dieses Versuchspräparat - um darüber verbindlichere Aussagen machen zu können - in weit größerem Rahmen erprobt werden.

Im Interesse einer stärkeren Differenzierung der Messungsergebnisse sollten die Dosen der Versuchssubstanzen bei künftigen Untersuchungen verdoppelt oder gar verdreifacht werden.

Schlußbetrachtung

In Anbetracht der in dieser Untersuchung nicht objektivierbaren Überlegenheit von HD 1040 gegenüber Placebo und Phenacetin in den angegebenen Dosierungen sollte diese neue Substanz trotz der Nachteile von Phenacetin bei chronischem Mißbrauch erst nach weiterer Klärung verwendet werden. Diese Klärung sollte im doppelten Blindversuch pathologische Schmerzzustände

erfassen, weitere kontrollierte Vergleichsmessungen von HD 1040 bei etwas höherer Dosierung beim experimentellen Schmerz umfassen und schließlich die Möglichkeit von Nachwirkungen durch umfangreichere Untersuchungen erhellen.

V. Zusammenfassung

Das von der Firma E. Merck AG., Darmstadt, entwickelte und im Tierversuch analgetisch wirksame Mittel HD 1040 wurde an 12 Versuchspersonen erprobt. Die Untersuchungen der Substanz wurden im doppelten Blindversuch im Vergleich mit Phenacetin und Placebo durch Reizschwellenmessungen an gesunden Zähnen mit Hilfe eines Gerätes durchgeführt, das dem Gerät von Engelter, Harnisch und Martin nachgebaut worden war.

Die mathematische Auswertung der Messungen ergab in der verwendeten Dosierung keine gesicherte Wirkung irgendeiner der untersuchten Substanzen. Die graphische Darstellung der arithmetischen Mittel aller Versuchspersonen - gemittelt über die Meßzeitpunkte - ergibt die stärkste Reizschwellenerhöhung nach etwa 55 Minuten für das Placebo; HD 1040 erreicht sein Maximum nach etwa 70 Minuten, während die Phenacetinkurve keine deutliche Erhöhung erkennen ließ (Abb. XIII).

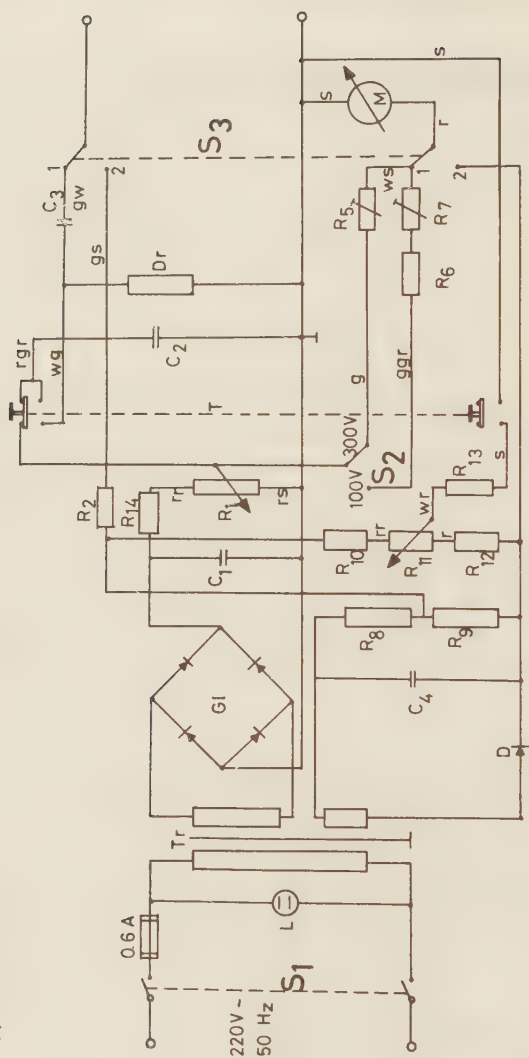
Es wird auf die Folgen langjähriger, mißbräuchlicher Phenacetineinnahme hingewiesen. Die Schwierigkeiten bei der Objektivierung der Wirksamkeit analgetisch wirksamer Mittel werden diskutiert. Elektrische Reizschwellenmessungen erscheinen wegen der geringen Spannungsdifferenzen bei den vorliegenden Ergebnissen ungeeignet.

Möglichkeiten einer wirkungsvollen analgesierenden Prämedikation vor schmerzhaften zahnärztlichen Eingriffen werden diskutiert. Die sicherste Maßnahme in diesem Zusammenhang bleibt die Lokal- bzw. Leitungsanästhesie.

VI. Einzelteilliste, Schaltbild und
Eichkurve des Reizgerätes RE 01.
Graphische Darstellungen.

Einzelteilliste des Reizgerätes RE 01

C ₁	100 uF	350/385 V
C ₂	0,2 uF	400 V
C ₃	0,1 uF	400 V
C ₄	2500 uF	35/40 V
D	OY 5062	
Dr	15 Hy	
Gl	B 250 c 75	
L	Glimmlampe 220 V	
M	Drehspulinstrument 100 μ A bei Voll- ausschlag	
R ₁	10 K	30 W
R ₂	76 K	1/2 W
R ₃	30 K	1/2 W
R ₄	2,7 K	1/2 W
R ₅	Pot. 500 K	1/2 W
R ₆	47 K	1/2 W
R ₇	Pot. 100 K	1/2 W
R ₈	10 K	1 W
R ₉	10 K	1 W
R ₁₀	43 K	1/2 W
R ₁₁	Helipot. 100 K	1/4 W
R ₁₂	20 K	1/2 W
R ₁₃	50 K	1/2 W
R ₁₄	100 K	2 W
Si	0,6 A mtr.	
Trafo	Prim. 110/220 V	
	Sek. 250 V	
	6,3 V	



H. REITER
Dipl. Ing.
650 231

REIZGERÄT TYP RE 01

EICHKURVE zu RE 01

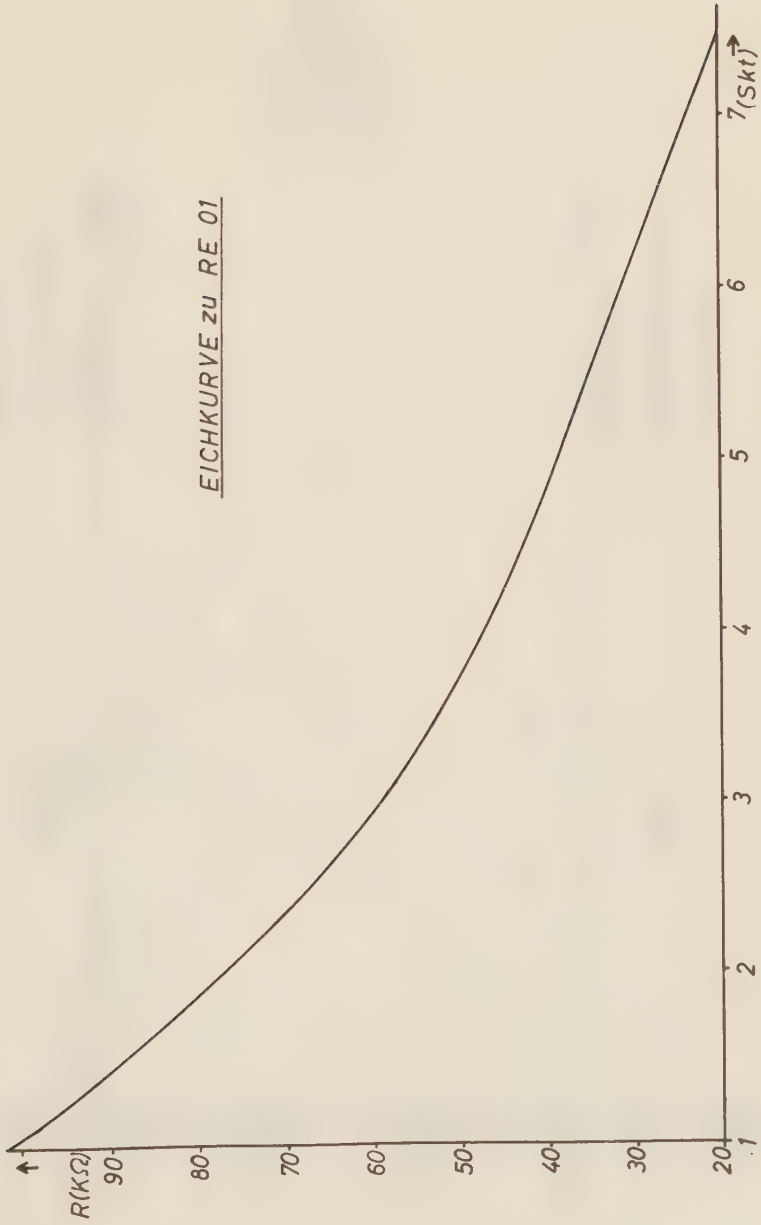


Abb.: I

Kurvenverlauf
der Versuchs-
person 1

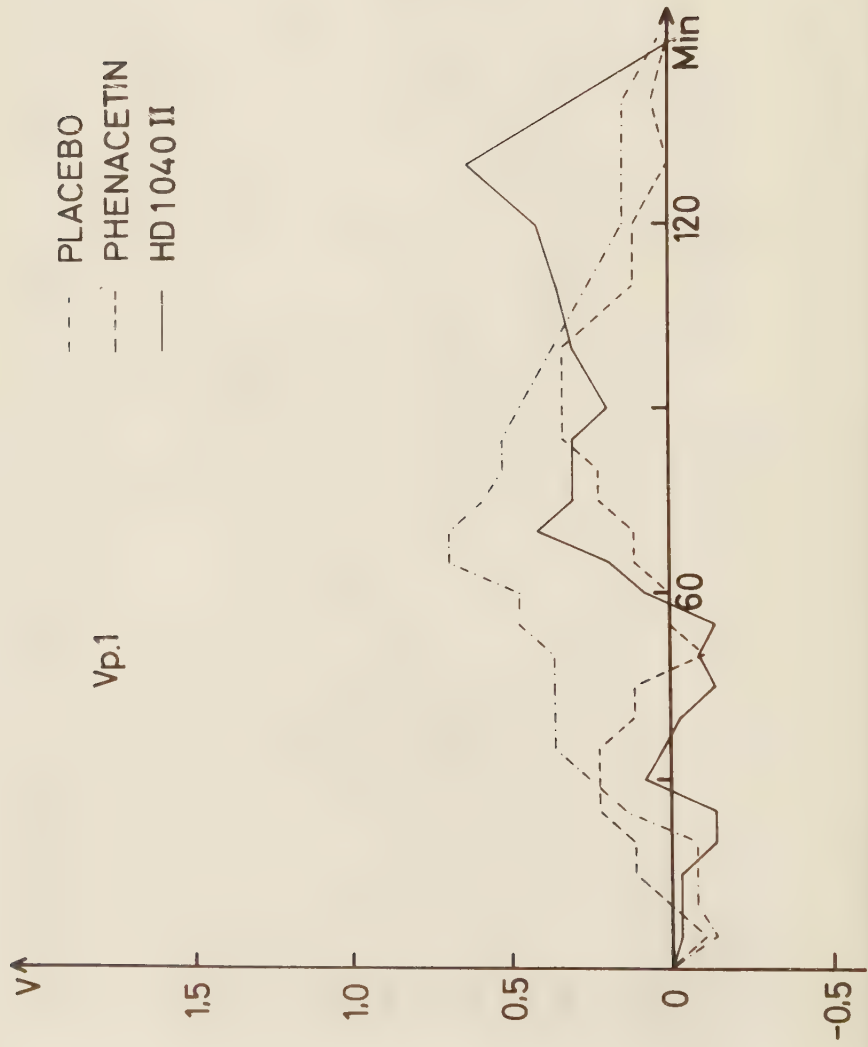


Abb.: II

Kurvenverlauf
der Versuchs-
person 2

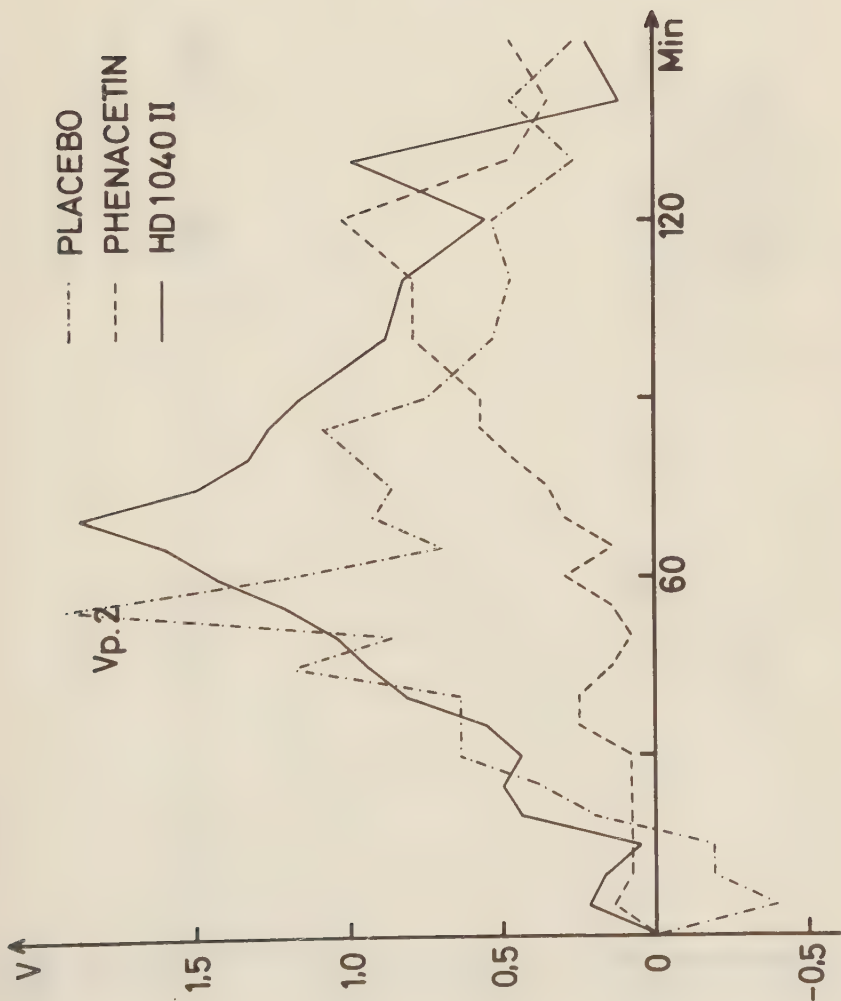


Abb.: III
Kurvenverlauf
der Versuchs-
person 3

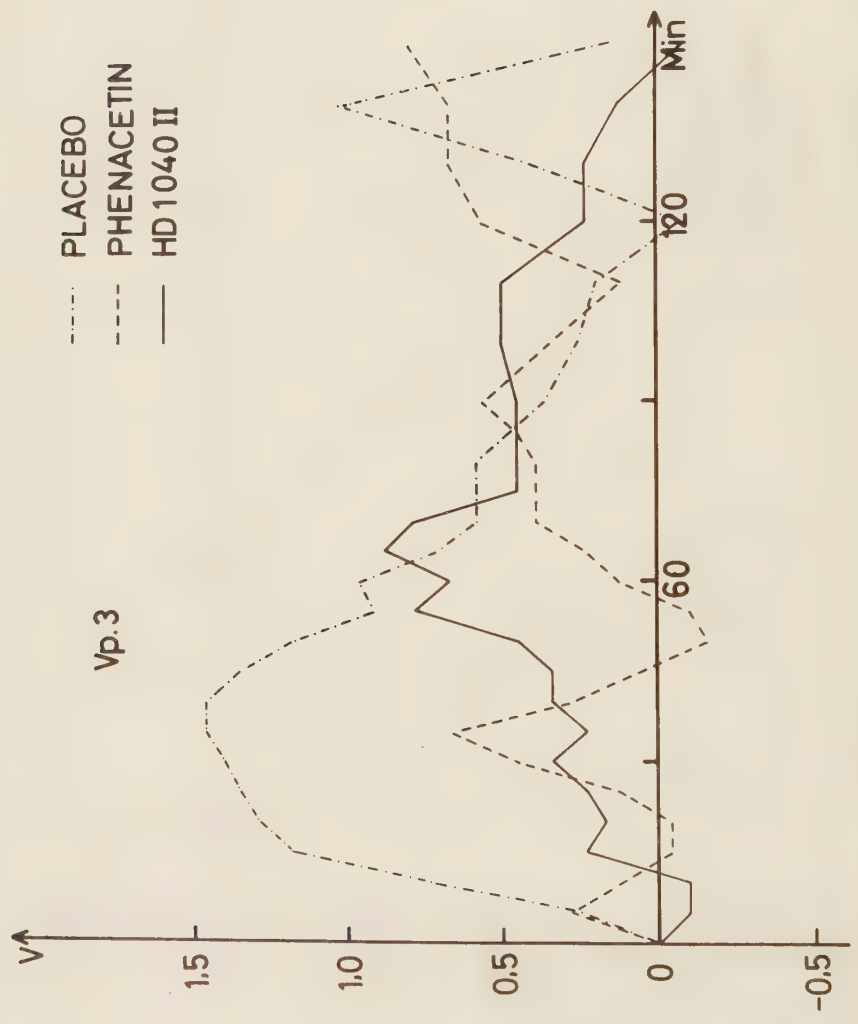
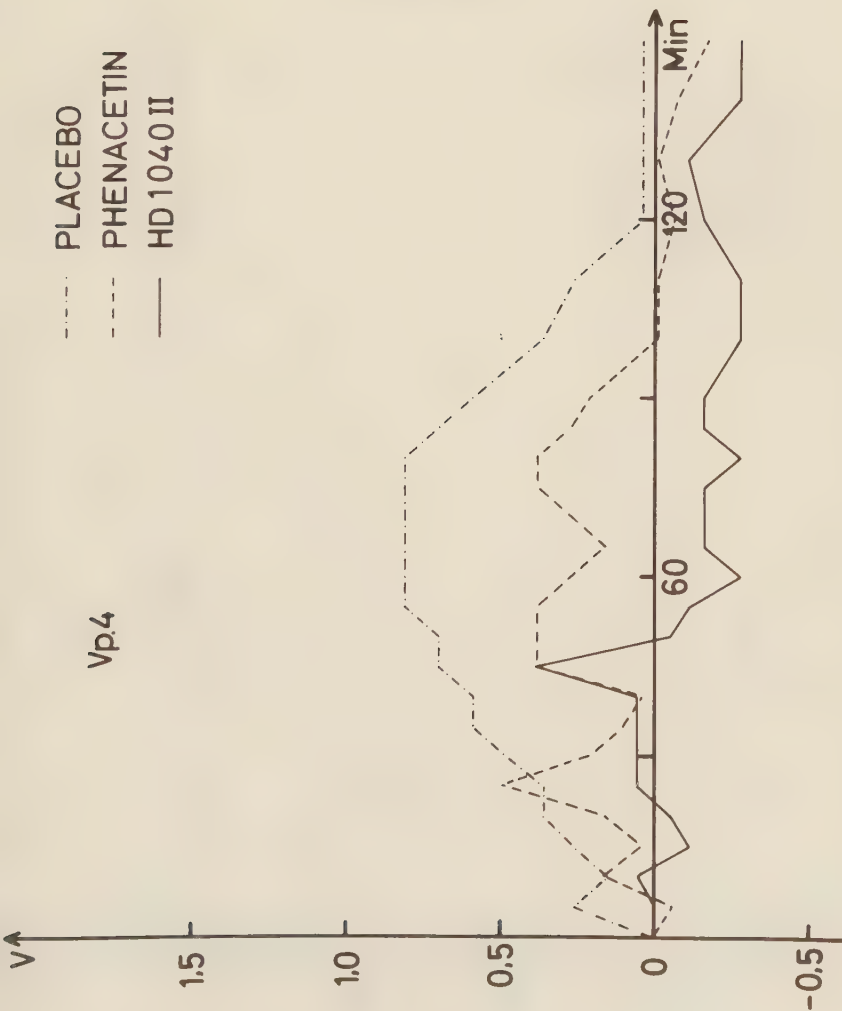


Abb.: IV

Kurvenverlauf
der Versuchs-
person 4



PLACEBO
PHENACETIN
HD1040II

Vp.5

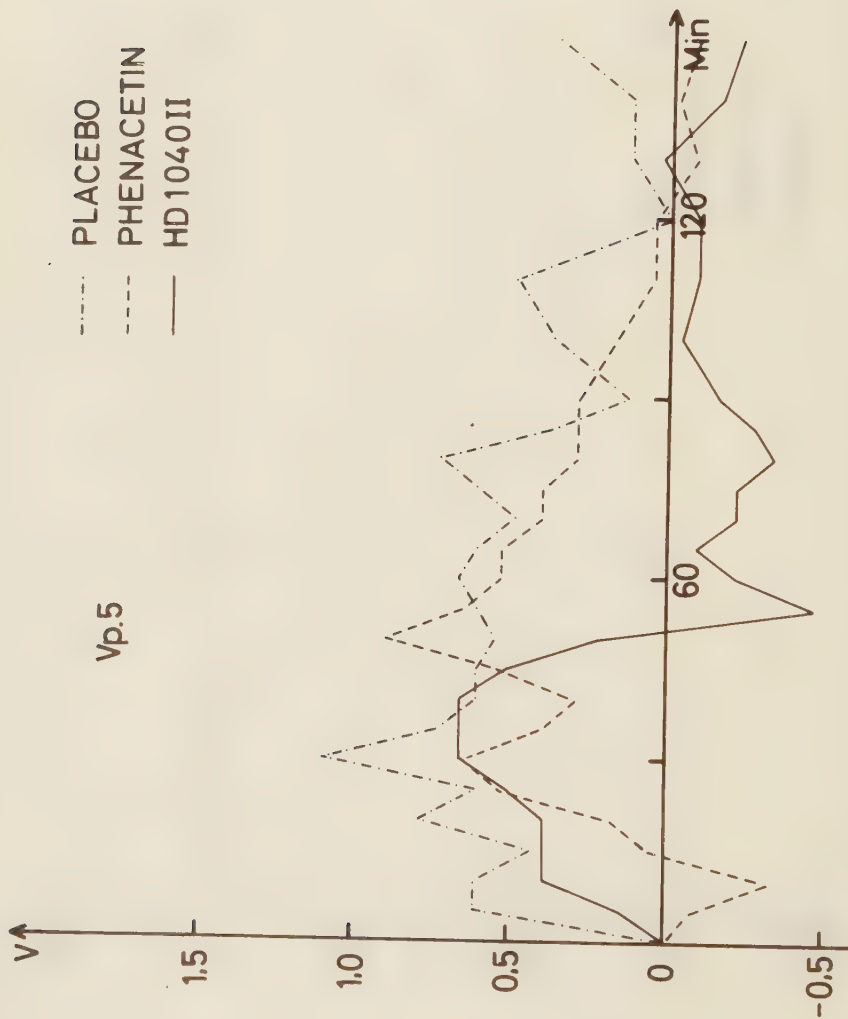


Abb.: V

Kurvenverlauf
der Versuchs-
person 5

- - - - - PLACEBO
 - - - - - PHENACETIN
 ——— HD 1040 II

Vp.6

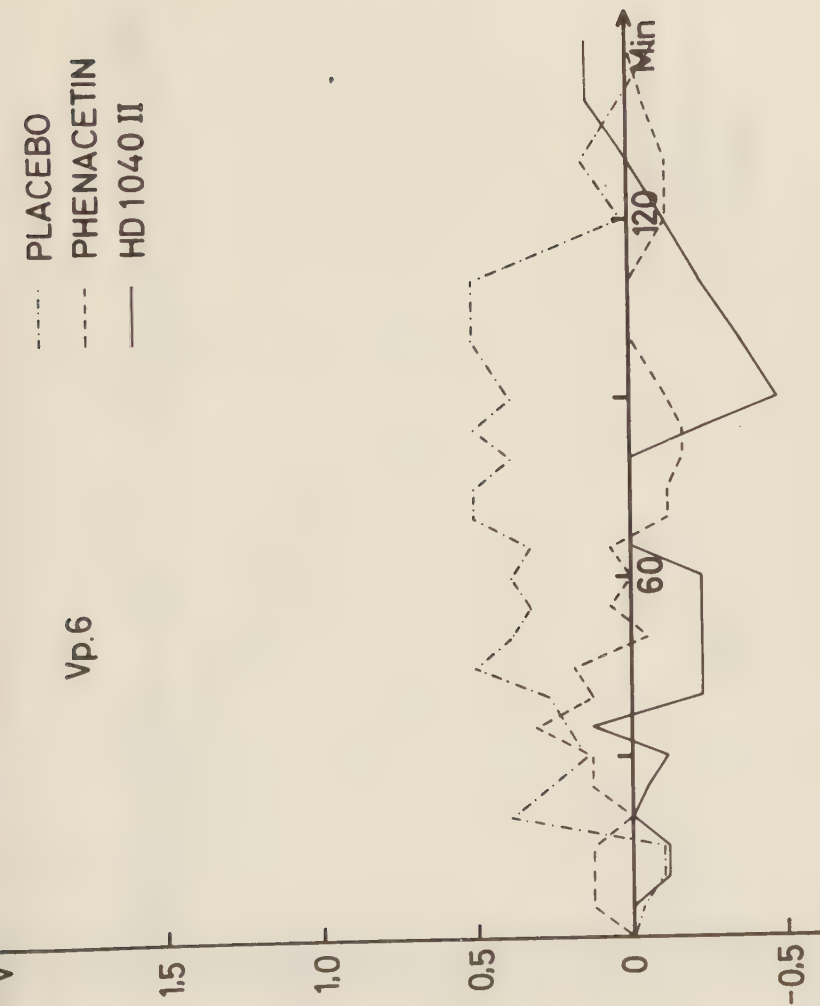


Abb.: VI

Kurvenverlauf
der Versuchs-
person 6

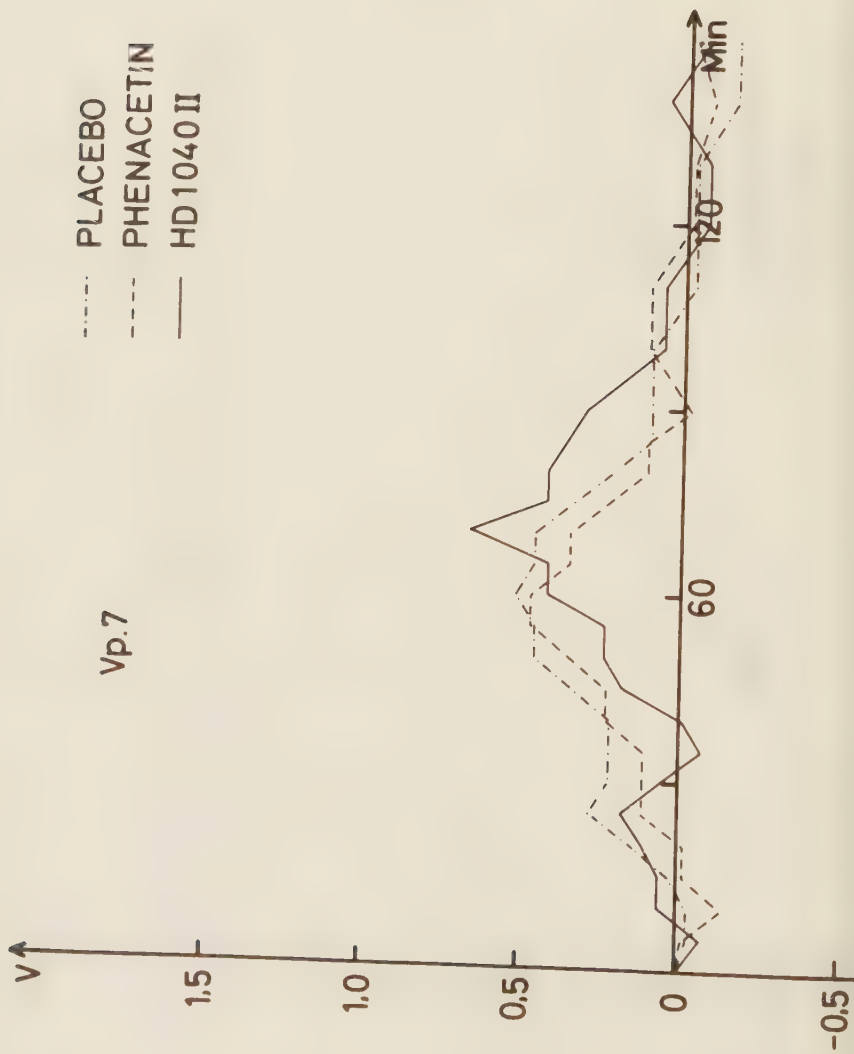


Abb.: VII

Kurvenverlauf
der Versuchs-
person 7

- - - - - PLACEBO
 - - - - - PHENACETIN
 ——— HD 1040 II

Vp.6

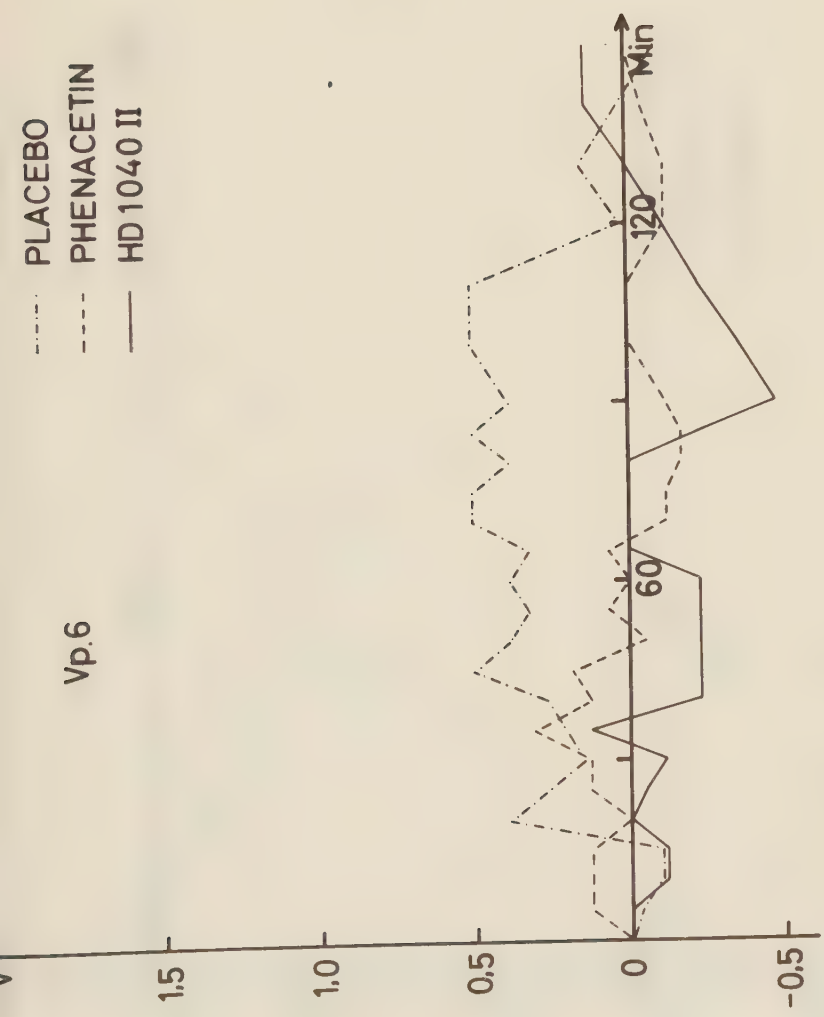


Abb.: VI

Kurvenverlauf
der Versuchs-
person 6

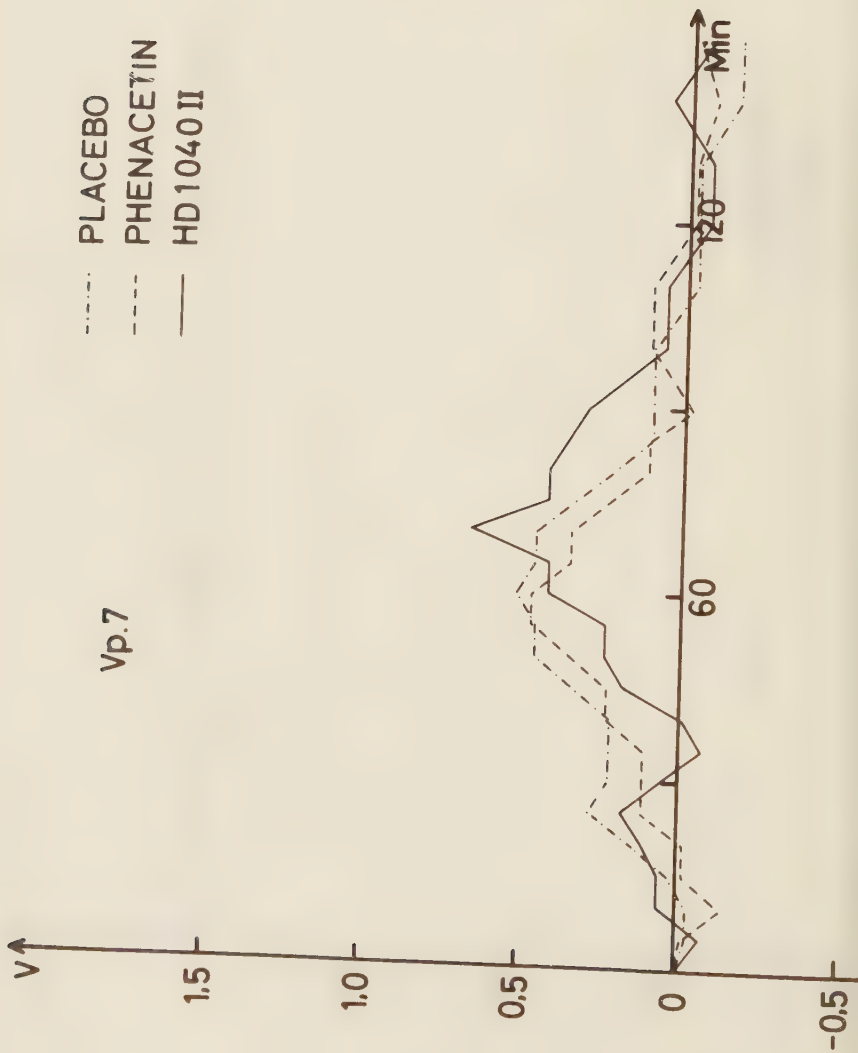
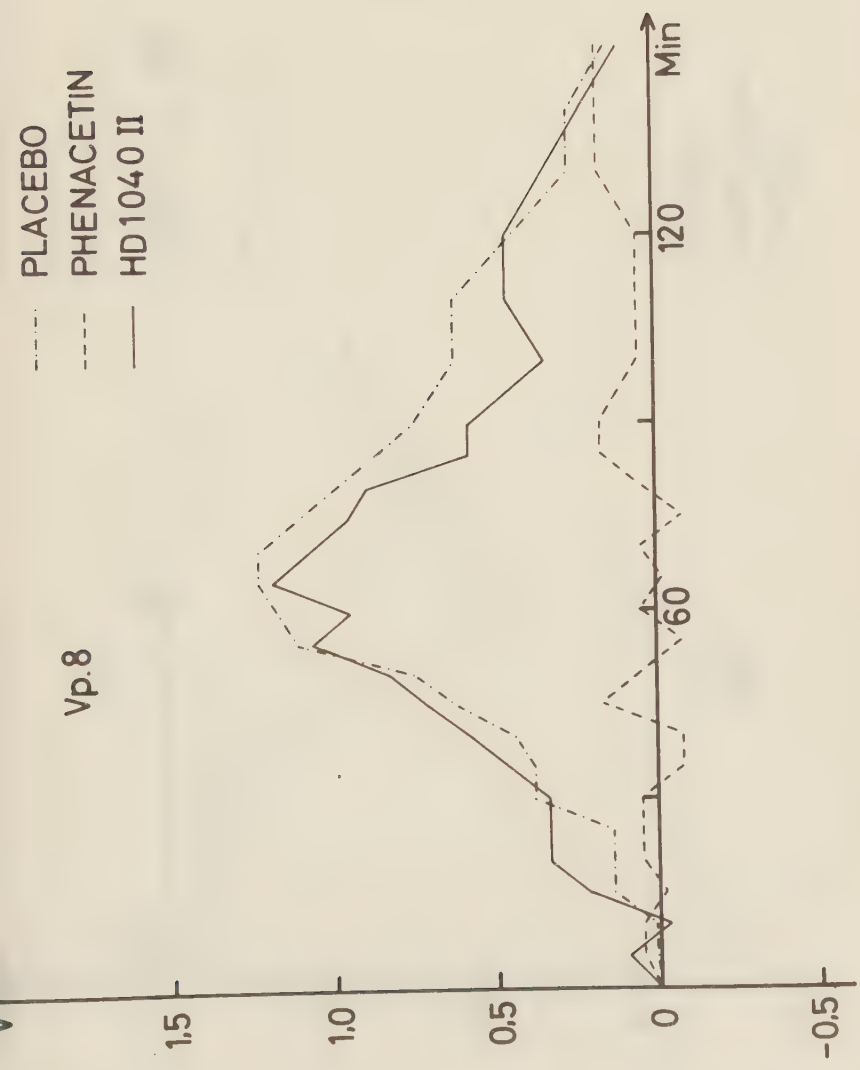


Abb.: VII

Kurvenverlauf
der Versuchs-
person 7

Abb.: VIII
Kurvenverlauf
der Versuchs-
person 8



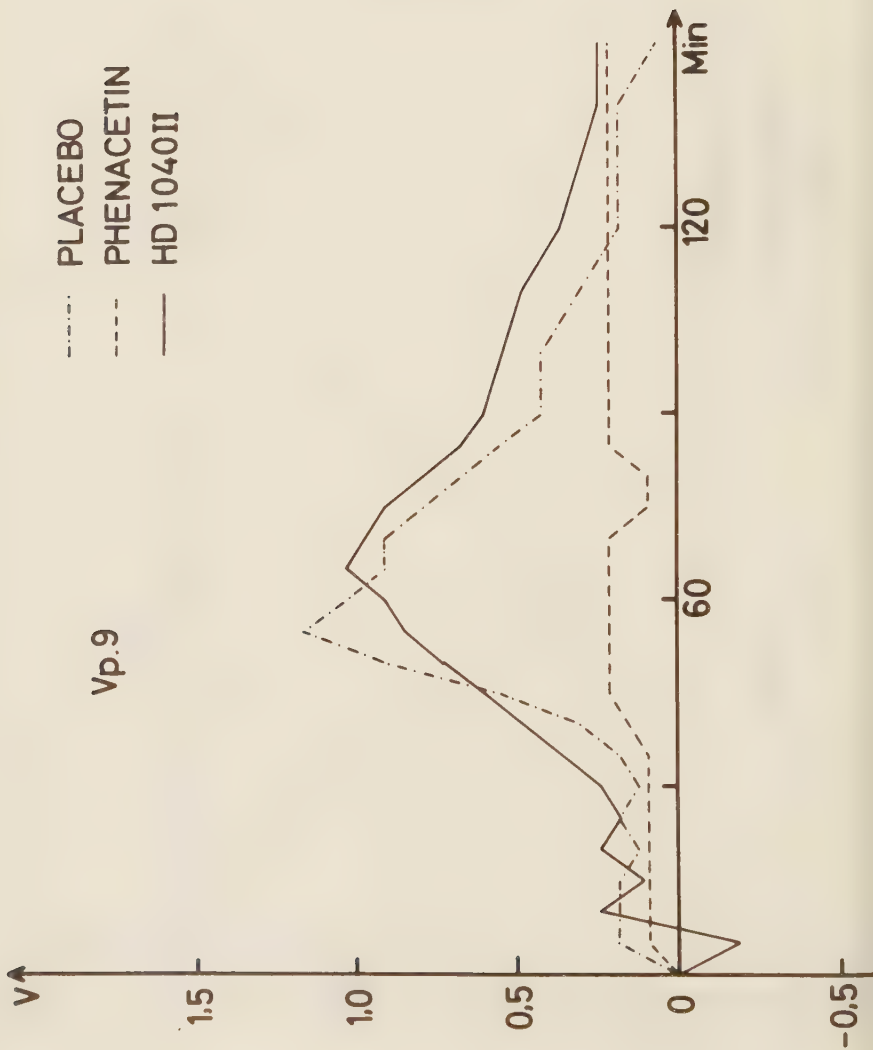


Abb.: IX

Kurvenverlauf
der Versuchs-
person. 9

PLACEBO
PHENACETIN
HD1040 II

Vp.10

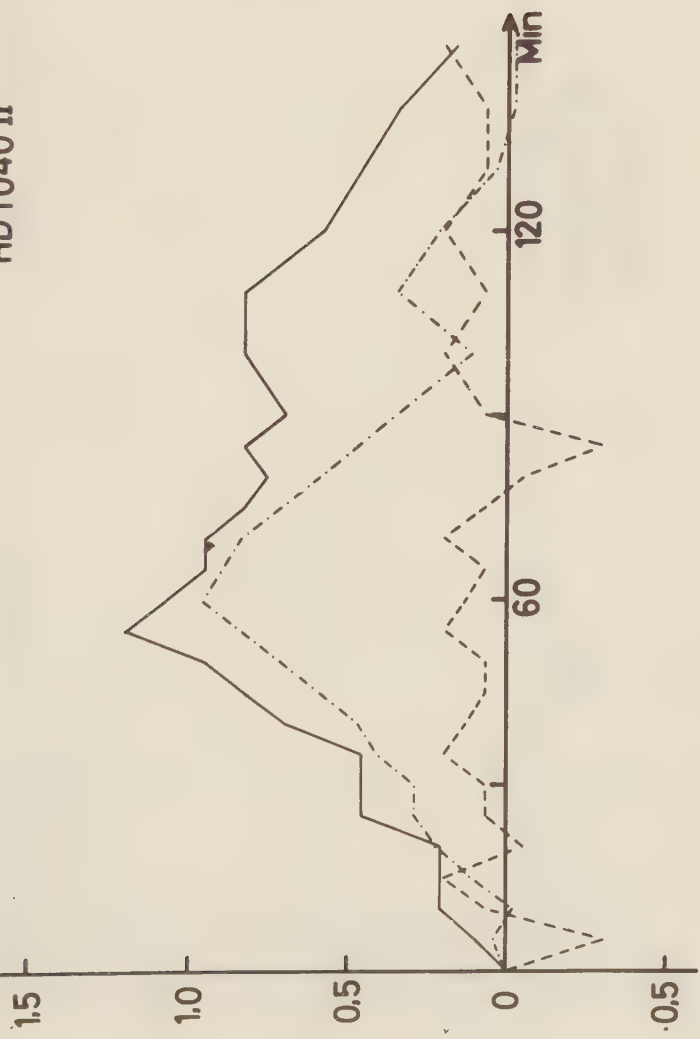


Abb.: X

Kurvenverlauf
der Versuchs-
person 10

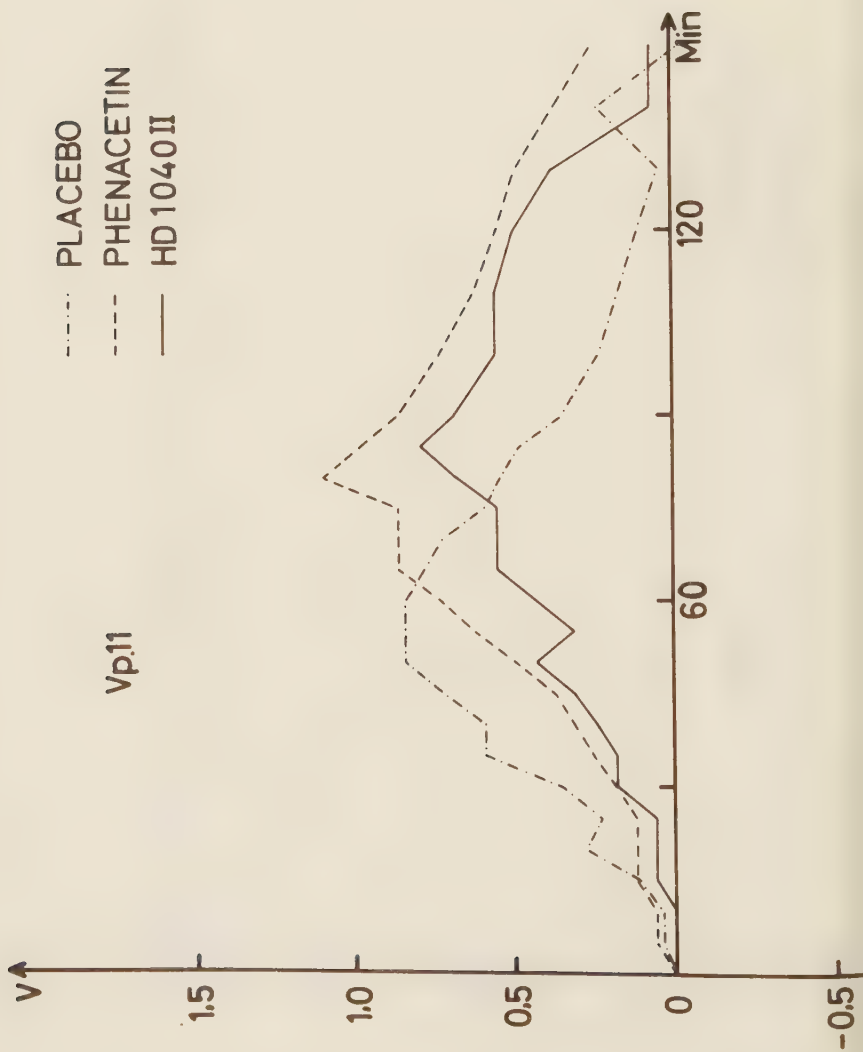


Abb.: XI

Kurvenverlauf
der Versuchs-
person 11

PLACEBO
PHENACETIN
HD1040II

Vp.12

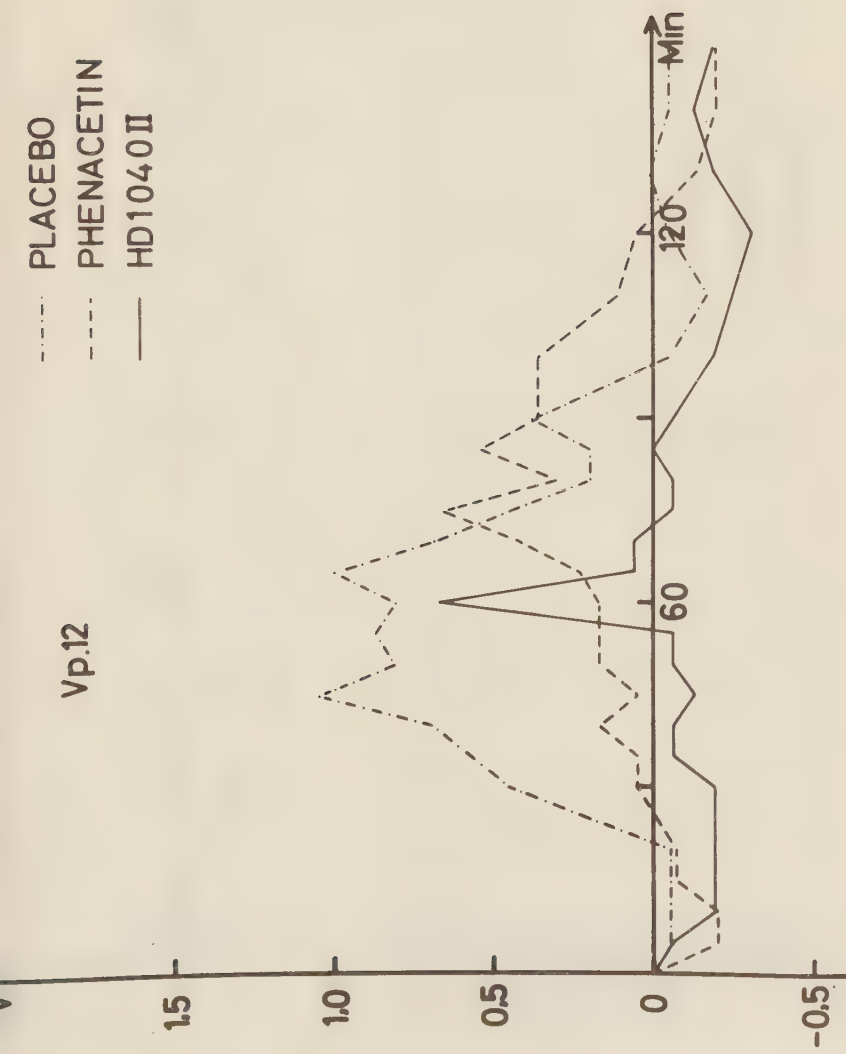


Abb.: XII
Kurvenverlauf
der Versuchs-
person 12

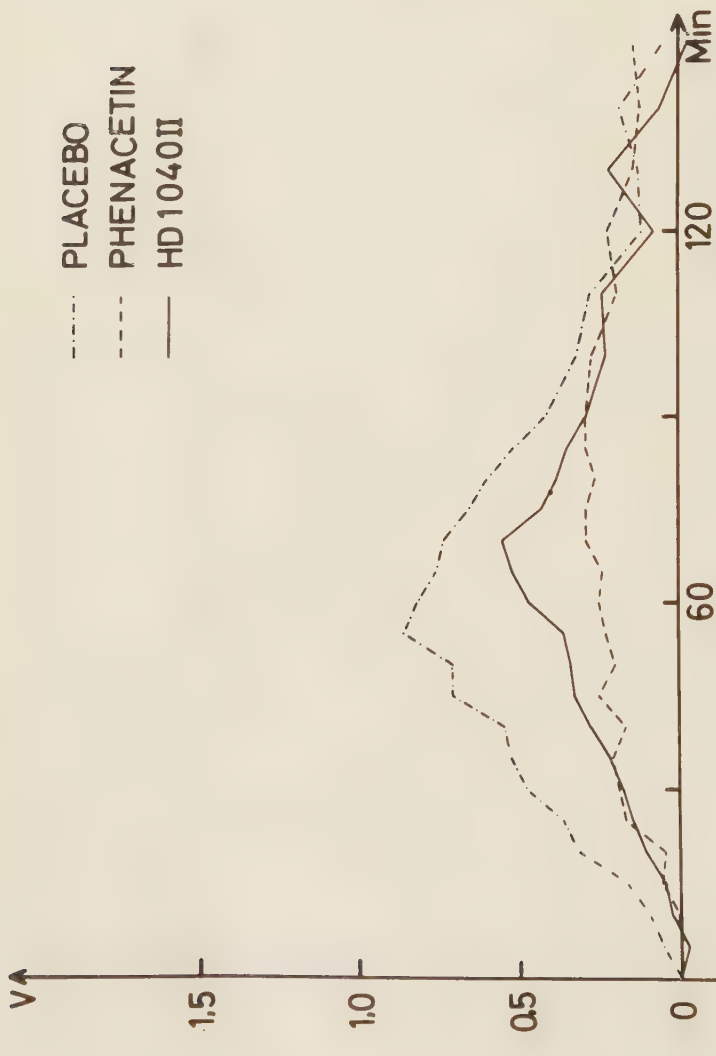


Abb.: XIII

Arithmetisches
Mittel der Kur-
venverläufe al-
ler Versuchs-
personen

VII. Literaturverzeichnis

- Angervall, L., :Renal Pelvic Carcinoma in a
Bengtsson, U., Swedish District with Abuse
Zetterlund, C.G. und of a Phenacetin - containing
Zsigmond, M. Drug
Brit. J. Urol. 41 (1969) 401
- Batterman, R.C. und :Effectivness of Salicylamide
Grossman, A.J. as an analgesic and anti-
rheumatic Agent
J. Amer. med. Ass. 159 (1955)
1619
- Beecher, H.K. :Science 116 (1952) 157
- Beecher, H.K. :The powerful Placebo
J. Amer. med. Ass. 159 (1955)
1602
- Beecher, H.K., :The effectivness of oral
Keats, A.S., Analgesics (Morphine, Codeine,
Mosteller, F. und Acetyl-Salicyl Acid) and the
Lasagna, L. Problem of Placebo "Reactors"
and "Non-reactors"
J. Pharmacol. exp. Ther. 109
(1953) 393
- Beecher, H.K. :The measurement of Pain
Pharmacol. Rev. 9 (1957) 59
- Bengtsson, U., :Transitional Cell tumors of
Angervall, L., the renal Pelvis in analgesic
Ekman, H. und Abusers
Lehmann, L. Scand. J. Urol. Nephrol. 2
(1968) 145
- Birkenhauer, H. :Über die Reizzeitstromkurven
der gesunden zahnpulpa
Dtsch. zahnärztl. Z. 5 (1950)
1346
- Block, K.A. und :untersuchungen über Reizschwel-
Riethe, P. lenänderungen am menschlichen
Zahn unter Wirkung analgeti-
scher Substanzen
Stoma 15 (1962) 248

- Block, U. und Riethe, P. :Zum Wirkungsnachweis zweier neuer Analgetika mit Hilfe des Sensotest-Gerätes
Dtsch. med. J. 16 (1965) 495
- Bluemle, L.W. und Goldberg, M. :Renal Accumulation of Salicylate and Phenacetin: Pssble Mechanisms in the Nephropathy of Analgesic Abuse
J. clin. invest. 47 (1968) 2507
- Hock, K.D. und Hogrefe, J. :Analgetika-Abusus und maligne Tumoren der ableitenden Harnwege
Münch. med. Wschr. 114 (1972) 645
- Collischonn :Phenacetin als Antirheumatikum
Dtsch. med. Wschr. 16 (1890) 97
- Dubach, U.C. :Absorption, Schicksal und Ausscheidung von Phenacetin und N - acetyl - p - Aminophenol bei Niereninsuffizienz
Klin. Wschr. 46 (1968) 261
- Eichholtz, F. :Lehrbuch der Pharmakologie
8. Auflage (1955) Springer-Verlag Berlin - Göttingen - Heidelberg
- Eigelsreiter, H. :Der Einfluß einiger Analgetika auf den durch Wärmestrahlung beim Menschen ausgelösten Hautschmerz
Arzneimittel - Forsch. 14 (1964) 59
- Engelhardt, G., Zuckmayer, B. und Lendle, L. :Akute Vergiftung mit Phenacetin und phenacetinhaltigen Schlafmittel-Kombinationspräparaten
Arzneimittel - Forsch. 9 (1959) 728
- Engelter, A., Harnisch, H. und Martin, R. :Zur methodik der Prüfung der Wirksamkeit von Lokalanästhetika und Analgetika durch elektrische Reizschwellenmessungen am menschlichen Zahn
Stoma 8 (1955) 37

- Fezer, K.H. :Untersuchungen zur Prüfung
von Analgetika durch Reiz-
Schwellenmessungen am mensch-
lichen Zahn
med. Diss. München (1957)
- Findly, T. :The Placebo and the Physician
M. Clin. North Amer. 37 (1953)
1821
- Fisz, M. :Wahrscheinlichkeitsrechnung und
mathematische Statistik
VEB Deutscher Verlag der Wis-
senschaft (1970) Reihe Hoch-
schulbücher für Mathematik
Band 40
- Fleisch, A. und
Dolivo, M. :Auswertung der Analgetica im
Tierversuch
Helv. physiol. pharmacol. Acta
11 (1953) 305
- Freund, H. :Zur Pharmakologie der Schmerz-
stillung
Naunyn - Schmiedeberg's Arch.
exp. Path. Pharmac. 180 (1936)
209
- Gabka, J. :Experimentelle und klinische
Untersuchungen über die Wir-
kungssteigerung eines Analgeti-
kums
Med. Mschr. 18 (1964) 269
- Geffert, R. :Über Schwierigkeiten der Objekti-
vierung analgetischer Wirkungen
am Menschen
Münch. med. Wschr. 101 (1959)
2355
- Glogner, P. und
Ermert, A. :Untersuchungen zum Metabolismus
von Phenacetin
Arzneimittel - Forsch. 20 (1970)
636
- Gloor, F. :Phenacetinabusus und Nierenschä-
digung
Schweiz. med. Wschr. 92 (1962)
61

- Godt, H. :Beitrag zur Ermittlung der elektrischen Reizschwelle am Zahn
Dtsch. zahnärztl. Z. 22 (1967) 1363
- Godt, H. und Thiele, E. :Über die Abhängigkeit der Zahnschmerzempfindung vom individuellen Tagesablauf
Stoma 21 (1968) 184
- Grupp, G., Grupp, M. und von Hattinger, I. :Eine Methode zur Prüfung von Analgetica am Menschen
Arzneimittel - Forsch. 2 (1952) 211
- Gsell, O., Dubach, U.C. und Raillard-Peucker, U. :Phenacetinabusus und Nierenleiden
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968) 101
- Haas, H., Fink, H. und Härtefelder, G. :Das Placeboproblem
Fortschr. Arzneimittelforsch. 1 (1959) 317
- Harnisch, H. :Experimentelle und klinische Beobachtungen über die Wirksamkeit verschiedener Stoffe mit analgetischem Effekt
Zahnärztl. Rdsch. 65 (1956) 137
- Heinroth, H. :Über die Ergebnisse einer neuen Methodik der Untersuchung des Wirkungsablaufes von anästhesierenden Lösungen an der menschlichen Pulpa
Naunyn - Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 116 (1926) 245
- Hertle, F., Schanne, O. und Staib, I. :Zur Methodik der Prüfung der Analgesie am Kaninchen
Arzneimittel - Forsch. 7 (1957) 311
- Heuser, H. und Moritz, R. :Überprüfung und Vergleich der analgetischen Wirksamkeit der Versuchssubstanzen Ap 2, Ap 67 und Sp 585 mit Hilfe der elektrischen Reizschwellenmessung
Stoma 12 (1959) 127

- Heusner :Über Phenacetin
Ther. Mh. 2 (1888) 103
- Hinsberg, O. und
Kast, A. :Über die Wirkung des Acet-
phenetidins
Zbl. med. Wiss. 9 (1887) 145
- Hirschmann, J. :Erfahrungsbericht über die Ver-
suchssubstanz HD 1040 für die
Firma E. Merck AG, 1964
- Iskraut, H. :Elektro-Analgesie - Eine neue
Methode der Schmerzausschaltung
Zahnärztl. Rdsch. 65 (1956) 450
- Jores, A. und
Frees, J. :Die Tagesschwankungen der Schmerz-
empfindung
Dtsch. med. Wschr. 63 (1937) 962
- Jores, A. :Umfrage zum Placebo-Problem
Medizinische 36 (1956) 1240
- Jores, A. :Magie und Zauber in der modernen
Medizin
Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 915
- Koll, W. und
Fleischmann, G. :Messungen der analgetischen Wirk-
samkeit einiger Antipyretica am
Hund
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.
Path. Pharmac. 198 (1941) 390
- Koutsalmanis, K.G. :Phenacetin nephropathy, with
und de Wardener, H.E. particular reference to the
Effect of surgery
Brit. med. J. 1v (1970) 131
- Kröncke, S. :Über die Veränderung der Schmerz-
reizschwelle am Zahn durch entera-
le Gabe eines Antidolorosums un-
ter besonderer Berücksichtigung
der prophylaktischen Medikation
Zahnärztl. rdsch. 60 (1951) 139
- Kuschinsky, G. :Taschenbuch der modernen Arznei-
behandlung, Stuttgart 1963

- Leslie, A. :Ethics and Practice of Placebo Therapy
Amer. J. Med. 16 (1954) 854
- Lindeneg, O., Fischer, S., Pedersen, J. und Nissen, N.I. :Necrosis of the renal Papillae and prolonged Abuse of Phenacetin
Acta med. scand. 165 (1959) 321
- Martin, R. :Die Wirksamkeit moderner Lokalanästhetika, bestimmt durch elektrische Reizschwellenmessungen am menschlichen Zahn
Dtsch. Zahnärztebl. 20 (1966) 73
- Martini, P. :Die unwissentliche Versuchsanordnung und der sogenannte doppelte Blindversuch
Dtsch. med. Wschr. 82 (1957) 597
- Martini, P. :Methodenlehre der therapeutisch - klinischen Forschung
4. Auflage, Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg - New York 1968
- Moeller, J. und Heidland, A. :Sekundäre Niereninsuffizienz, interstitielle Nephritis oder tubuläre Insuffizienz bei Phenacetinabusus
Dtsch. med. Wschr. 84 (1959) 1865
- Müller-Limmroth, W. und Schwalm, E. :Versuch einer algopupillometrischen Bestimmung analgetischer Pharmakawirkungen beim Menschen
Klin. Wschr. 42 (1964) 457
- Mumford, J.M. :Pain Perception threshold on stimulating human Teeth and the histological Condition of the Pulp
Brit. dent. J. 123 (1967) 427
- Nanra, R.S. und Kincaid-Smith, A. :Papillary Necrosis in Rats caused by Aspirin and Aspirin - containing mixtures
Brit. med. J. III (1970) 559

- Nitzsche, T. und Bock, K.D. :Verlaufsbeobachtungen bei Nephropathie nach Analgetika-Abusus
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 927
- Nobuhara, A., Takahashi, A. und Yamamoto, I. :A Test Method for Assaying Analgesics by Tooth Stimulation
J. Osaka Univ. dent. soc. 4 (1964) 9
- Pense, G., Fiehring, H., Panzram, G. und Lorenz, B. :Nil nocere! Ursachen und Folgen des Phenacetinmißbrauchs bei 11 Patienten
Münch. med. Wschr. 102 (1960) 683
- Pflanz, M. :Technik und Grenzen des doppelt - blinden Versuchs
Medizinische 36 (1956) 1235
- Rumpf :Über das Phenacetin
Berl. Klin. Wschr. 25 (1888) 457
- Sarre, H., moench, A. und Kluthe, R. :Phenacetinabusus und Nierenschädigung
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958
- Sarre, H. und Rogal, U. :Nierenerkrankung bei Phenacetinabusus
Dtsch. med. Wschr. 89 (1964) 2269
- Scheidegger, S. :Beitrag zur Frage der chronischen Phenacetinintoxikation
Archiv. Toxikol. 19 (1961) 19
- Schön, F. :Über die Prämedikation bei ambulanten Patienten
Dtsch. Zahnärztebl. 13 (1959) 211

- Schoen, K. :Klinische Stellung zu den
Analgetika
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.
Path. Pharmac. 216 (1952) 90
- Schüle, H. :Klinisch - experimentelle Ver-
gleichsuntersuchungen über die
anästhesierende Wirksamkeit
einiger neuer Lokalanästhetika
Dtsch. zahnärztl. Z. 7 (1952)
1376
- Schweingruber, R. :Probleme der chronischen Vergif-
tung mit kombinierten Phenacetin-
präparaten
Schweiz. med. Wschr. 85 (1955)
1162
- Sökeland, J. :Papillennekrosen und Schmerzmit-
telmißbrauch
Urologe 4 (1965) 23
- Spühler, O. :Probleme der interstitiellen
nephritis
Schweiz. med. Wschr. 83 (1953)
145
- Spühler, O. und :Die chronisch interstitielle
Zollinger, H.U. Nephritis
Z. klin. Med. 151 (1953) 1
- Stoerger, R. und :Erfahrungsbericht über die Ver-
suchssubstanz HD 1040 für die
Veil, T. Firma E. Merck AG. 1964
- Thomas, B.H. :Effect of aspirin, caffeine and
Caldwell, B.B.,
Zeit, E. and codeine on the metabolism of
G.Solomonraj phenacetin and acetaminophen
Clin. Pharmacol. Therap. 13
(1972) 906
- Uehlinger, E. :in Phenacetinabusus und Nieren-
schädigung,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
1958, Seite 11

- Vest, M. :Vergleichende Untersuchungen
über die Toxizität von Phenacetin
und N - acetyl - p - aminophenol
Dtsch. med. Wschr. 87 (1962)
2141
- Wolff, H.H., :J. clin. Invest. 20 (1941) 63 zi-
Hardy, I.I. und tiert nach Eigelsreiter, H. in
Goodell, H. Arzneimittel - Forsch. 14 (1964)
59
- Wolf, S. und :Effects of Placebo Administration
Pinsky, R.H. and Occurence of toxic Reactions
J. Amer. med. Ass. 155 (1954) 339

Herrn Professor Dr.Dr. Dieter Herrmann danke
ich für die Überlassung des Themas dieser Ar-
beit und seine stetige Unterstützung.

Lebenslauf

Am 14. Juli 1939 wurde ich als fünftes Kind des Zahnarztes Dr. Otto Zürcher und seiner Ehefrau Hildegard, geborene Schalnas, in Berlin W 30 geboren. Im Verlauf der Evakuierungsaktion kamen meine Mutter, meine Geschwister und ich nach Neuendorf in der Nähe von Königsberg i.P. Im Juli 1944 kamen wir nach Weinböhla bei Dresden und sieben Monate später nach Unterschneedorf im Böhmerwald. In einem Lager in Prachatice (Tschechoslowakei) erlebten wir das Kriegsende.

In Düsedau in der Altmark, wohin wir im Spätsommer 1946 gebracht worden waren, wurde ich eingeschult. Im November 1948 zogen wir wieder nach Berlin zurück, wo mein Vater nach der Rückkehr aus russischer Gefangenschaft eine Praxis übernommen hatte.

Im Februar 1958 bestand ich an der Menzel-Schule in Berlin-Tiergarten die Reifeprüfung. Vom Sommersemester 1958 an studierte ich an der Freien Universität Berlin Zahnheilkunde und legte dort am 6.3.64 das Staatsexamen ab. Von April 1964 bis Ende März 1965 war ich in verschiedenen Berliner Praxen als Vertreter tätig. Ab April 1965 verwaltete ich in der konservierenden Abteilung der Zahnklinik der Freien Universität Berlin die Stelle eines wissenschaftlichen Assistenten. Seit April 1967 bin ich in Berlin-Wannsee selbständig.

